T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. H. Murat Tuğrul

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) TAŞIYICILIK ORANLARININ BELİRLENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Aşkın TEKİN

EDİRNE – 2010

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. H. Murat TUĞRUL

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK, ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) TAŞIYICILIK ORANLARININ BELİRLENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Aşkın TEKİN

Destekleyen Kurum: TÜBAP

Tez No: 2010/46

EDİRNE – 2010

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

O N A Y

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Prof. Dr. H. Murat Tuğrul danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Aşkın Tekin tarafından tez başlığı **"**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) TAŞIYICILIK ORANLARININ BELİRLENMESİ**"** olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 12/08/2010 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından **"Yüksek Lisans Tezi"** olarak kabul edilmiştir.

İmza
Ünvanı Adı Soyadı
JÜRİ BAŞKANI

İmza
Ünvanı Adı Soyadı
ÜYE

İmza
Ünvanı Adı Soyadı
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince beni yönlendiren, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bilimsel katkılarıyla desteklerini esirgemeyen değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Hamdi Murat Tuğrul'a; eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın hocalarım Doç. Dr. Neşe Akış Sansa ve Doç. Dr. Şaban Gürcan'a; aynı zamanda çalışmam esnasında yardımlarını esirgemeyen Biyolog Samet Alboy'a, Yüksek Biolog Sevim İrikli Yılmaz'a, laboratuar teknisyenleri Metin Alkan, Şafak Özmen ve tüm laboratuar personeline teşekkürlerimi sunarım.

Bunun yanında okul hayatım boyunca ne koşullarda olursa olsun maddi ve manevi hiçbir desteği benden esirgemeyen aileme ebedi minnettarlığımı bildirmek isterim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ 1

GENEL BİLGİLER 3

STAPHYLOCOCCUS AUREUS 3

MORFOLOJİ VE BOYANMA ÖZELLİKLERİ 3

ÜREME ÖZELLİKLERİ 3

BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ 4

ÖNEMLİ HÜCRE DUVARI BİLEŞİKLERİ 6

YÜZEY PROTEİNLERİ 7

KAPSÜL 7

GENOM 7

VİRULANS FAKTÖRLERİ 8

***STAPHYLOCOCCUS*'LARIN SINIFLANDIRILMASI** 12

ANTİBİYOTİK DİRENCİ 13

LABORATUVAR TANI 15

EPİDEMİYOLOJİ 16

SIK RASTLANAN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* İNFEKSİYONLARI 17

TAŞIYICILARIN TEDAVİSİ 20

MRSA İNFEKSİYONLARININ KONTROLÜ 21

GEREÇ VE YÖNTEMLER 24

BULGULAR 29

TARTIŞMA 33

SONUÇ 40

ÖZET **41**
SUMMARY **43**
KAYNAKLAR **45**
ŞEKİLLER LİSTESİ **50**
ÖZGEÇMİŞ **51**
EK-1: ANKET FORMU
EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
EK-2: ETİK KURUL ONAYI

SİMGE VE KISALTMALAR

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CFT : Lam koagulaz testi

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute

CRF : Coagulase reaction factör

DNA : Deoksiribonükleik asit

DNaz : Deoksiribonükleaz

ET-A : Eksfoliatif toksin-A

ET-B : Eksfoliatif toksin-B

HIV : İnsan immünyetmezlik virüsü

HLA : Doku antijenleri

IFN-γ : İnterferon gamma

IgG1 : İmmunoglobulin G1

IgG2 : İmmunoglobulin G2

IgG4 : İmmunoglobulin G4

IL-1 : İnterlokin-1

KNS : Koagulaz negatif stafilokok

MDR : Çoğul antibiyotik direnci (multiple drug resistance)

MHA : Mueller Hinton Agar

MHB : Mueller Hinton Buyyon

MRSA : Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*

MSCRAMM : Microbial surface component reacting with adherence matrix Molecules

MSSA : Metisiline duyarlı Staphylococcus aureus

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

PBP : Penisilin bağlayan protein

SPSS **:** Statistical Package fort he Social Scienses

GİRİŞ

Stafilokokların önemli infeksiyon etkenleri oldukları 100 yıldan uzun süredir bilinmektedir. Gerek toplum gerek hastane kökenli infeksiyonlarda en sık karşılaşılan etkenlerden biri olup önemli morbidite ve mortaliteye neden olurlar (1).

1940'larda penisilinlerin kullanıma girmesiyle stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde önemli bir aşama kaydedilmiş, ancak kısa bir süre sonra penisilinaz üreten kökenlerin ortaya çıkmasıyla direnç problemi başlamış, 1950'li yıllarda penisilinin yanı sıra eritromisin, tetrasiklin, streptomisin gibi antibiyotiklere de direnç gelişmiştir. 1960 yılında penisilinaza dirençli olan metisilinin kullanıma girmesinin üzerinden on yıl geçmeden Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) kökenlerinde "çoğul antibiyotik direnci" (MDR) problemi ortaya çıkmıştır. Direnç probleminin artmasıyla birlikte MRSA tüm dünyada nozokomiyal epidemilere yol açan ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir (2). İlk çok dirençli MRSA izolatlarının ortaya çıktığı 1970'li yılların sonlarından bu yana, özellikle son on yılda *Staphylococcus aureus* infeksiyonları arasında metisiline dirençli olanlara bağlı infeksiyonların oranında dramatik bir artış gözlenmiştir. Günümüzde ise, *S. aureus* dünyanın birçok bölgesinde en yaygın nozokomiyal patojen olup CDC (Centers for Disease Control and Prevention) raporuna göre 1990-1996 yılları arasında nozokomiyal pnömoni ve cerrahi yara infeksiyonlarının en sık, bakteriyeminin ise ikinci sıklıkta sebebidir (3,4). Genel olarak tüm stafilokok infeksiyonlarının %46'sı nozokomiyal olup bu infeksiyonların ortalama %29'u MRSA'ya bağlı olarak gelişmektedir (4). *S. aureus*'un doğal rezervuarı insanlardır. İnsanlarda başlıca ekolojik yerleşim yeri nazal vestibul olan bu bakteri, %10-20'sinde persistan olmak üzere sağlıklı bireylerin %10-50'sinde kolonize olmaktadır (5,6). MRSA ile kolonize olan hastalarda infeksiyon gelişme riski, kolonize olmayanlara göre 4 kat daha fazladır (6). MRSA kaynağını en sık, hastaneye yeni yatmış infekte veya kolonize hastalar oluşturmaktadır.

Bakterinin hastadan hastaya bulaşması en sık bakteri ile geçici olarak kolonize hastane personelinin elleri aracılığıyla olmaktadır (6). Bu nedenle hasta ve sağlık personelinin burun MRSA taşıyıcılığı açısından taranarak tespit edilmesi yüksek mortalite ve maliyeti olan nozokomiyal MRSA infeksiyonlarının önlenmesinde en kritik basamağı oluşturmaktadır (4).

Gram-pozitif bakterilerin kazandığı ve kazanmakta olduğu antibiyotik direnci günümüz bilim dünyasının en çok ilgi duyduğu alanlardandır. *S.aureus,* intrensek virulansı, yaşamı tehdit edici infeksiyonlara neden olabilmesi ve çevresel koşullara üstün adaptasyon yeteneğiyle en çok ilgi çeken patojen olma özelliğini korumaktadır. Etkin antibiyotiklere rağmen *S.aureus* bakteremisinin mortalitesi % 20-40 arasındadır. Nozokomiyal infeksiyonların en başta gelen sebepleri arasında yer alan *S.aureus* toplum kökenli infeksiyonlarda da her geçen gün daha fazla yer edinmektedir(7).

Bu çalışmada, hastane infeksiyonu etkenleri arasında en sık ikinci etken olan *Staphylococcus aureus*'un Trakya Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi (Hastanesi)'nde MRSA için infeksiyon kaynağı olabilecek riskli bölgelerde görev yapan personeldeki nazal kolonizasyon oranları ile bu bakterinin bazı antimikrobiyallere karşı duyarlılığının belirlenmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Çevrede çok yaygın bulunan, dolayısıyla insan ve sıcakkanlı hayvanlarda çeşitli infeksiyonlara (çeşitli cerahatlenmeler, hastane infeksiyonu, besin zehirlenmesi) yol açan önemli bir patojendir. Erişkinlerin %20-40'ının ön burun bölgelerinde, deri katlarında, üst solunum sistemi ve genital bölgelerinde kolonizasyon yapar. Plazmayı pıhtılaştıran tek tür olduğundan koagülaz pozitif stafilokok olarak da tanınır (8).

MORFOLOJİ VE BOYANMA ÖZELLİKLERİ

Ortalama 1 μm büyüklüğünde yuvarlak, gram preparatında üzüm salkımı şeklinde duran koklardır. Tek tek, ikili veya dörtlü gruplar halinde de görülebilir. Hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz bakterilerdir. Ancak bazıları organizmadan ilk izole edildiklerinde kapsüllü olabilir (8).

ÜREME ÖZELLİKLERİ

Agar, buyyon gibi basit besiyerlerinde ürer. Katı besiyerinde 18-24 saatte 0,5-1,5 μm çapında etrafları muntazam, üzerleri düz (S tipi) koloni oluşturur. Nadir olarak bazı kökenler CO_2, hemin, menadion, gibi maddelere gereksinim duyar. *Staphylococcus saccharolyticus ve S. aureus subsp. anaerobius* hariç fakültatif anaeroptur. Daha çok aerop üremeyi tercih ederler. Anaerobik ortamda glukozdan asit oluştururlar. 18-45 °C'ler arasında üremelerine rağmen, optimum üreme derecesi 37°C'dir. Patojenler genellikle altın sarısı pigment yapar. Hemolizin salgıladıklarından kanlı agardaki kolonilerinin etrafında eritrositlerin eridiği bir

hemoliz bölgesi görülür. Tellüritli besiyerinde tellüritin redüksiyonu sonucu koloniler gri siyah renkte görülür. Buyyonda homojen bulanıklık yapar (8).

BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Başta glikoz olmak üzere birçok karbonhidratı parçalar. Son ürün laktik asittir. Mannitole etki eder. Nitratları indirger. Üreaz (zayıf) ve katalaz pozitif, sitokromları olmasına rağmen genellikle oksidaz negatiftir. % 10'luk NaCl'lü ortamda ürer ve Chapman besiyerinde (tuz katılmış) izolasyon oranı yüksektir. Lizostafine duyarlı, lizozime direnç gösterirler (8).

Glikozu Embden Meyerhoff glikotik yolu ile ya da heksomonofosfat glikolitik yolu ile piruvata metabolize ederler. Glikoz, laktoz, maltoz ve mannitol'den aerobik ve anaerobik koşullarda asit meydana getirirler. Arabinoz, sellobioz, inositol, raffinoz'dan asit oluşturmazlar. Nişasta ve eskulini hidroliz etmezler. Hipürat ve arjinini hidroliz ederler. Nitratları nitritlere indirgerler. Metil Red (MR) testi genellikle pozitif olup Voges-Proskauer (VP) testi değişkendir. İndol ve H2S oluşturmazlar. Aerobik üremeleri için aminoasitlere ve vitaminlere, anaerobik üremeleri için ise urasil ve fermente olabilen karbon kaynaklarına ihtiyaç duyarlar. %40 safra bulunan ortamda da üreyebilirler (9) (Tablo 1).

β–laktam, makrolidler, tetrasiklinler, novobiosin, kloroform gibi antibiyotiklere genellikle duyarlı, polimiksin gibi antibiyotiklere dirençlidirler. Fenol ve derivatları, salisilanilidler, karbonilidler, halojenler (klor ve iod), kloraminler ve iodoformlar gibi derivatlara duyarlıdırlar. Proteaz, lipaz ve esteraz enzimleri vardır. Üreyebilmek için aminoasit, adenin ve tiamine de ihtiyaç duyarlar. Anaerob şartlarda inkübe edilen bakteriler ilave olarak urasil ve piruvata da ihtiyaç gösterirler (10).

Tablo 1. *Staphylococcus* türlerinin biyokimyasal özellikleri (11)

Özellikler	S. aureus	S. epidermidis	S. capitis	S. warneri	S. haemolyticus	S. hominis	S. auricularis	S. saprophyticus	S. hyicus	S. simulans	S. intermedius
Pigment oluşturma	+ / w	-	-	D	d	ND	-	d	-	-	-
Aerop üreme	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Anaerop üreme	+	+	(+)	+	(+)	- / w	- / w	(+)	+	+	(+)
%10 NaCl'de üreme	+	w	+	+	+	w	+	+	+	+	+
%15 NaCl'de üreme	w	-	- / w	w	d	-	w	d	- w	w	d
Aseton oluşturma	+	+	d	+	d	d	d	+	-	w	-
Sukroz f.	+	+	(+)	+	+	(+)	d	+	+	+	+
Maltoz f.	+	+	-	(+)	+	+	(+)	+	-	w	w
D-Manitol f.	+	-	+	D	d	-	-	d	-	+	d
D-Mannoz f.	+	(+)	+	-	-	-	-	-	+	d	+
D-Trehaloz f.	+	-	-	+	+	d	(+)	+	+	d	+
α-Laktoz f.	+	ND	-	D	d	d	-	d	+	+	d
Hyaluronidaz	+ / w	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	+	ND	ND
Üreaz	+	+	-	+	-	+	-	+	d	+	+
Koagülaz	+	-	-	-	-	-	-	-	d	-	+
Hemoliz	+	- / w	- / w	D	(+)	- / w	-	-	-	- / w	d
DNaz	+	- / w	w	D	d	- / w	- / w	-	+	w	+
Termonükleaz	+	- / w	-	-	-	-	-	-	+	- / w	+
Novobiocine direnç	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
15 °C 'de üreme	+	- w	-	D	- w	- w	-	+	+	+	+
45 °C 'de üreme	+	-	-	-	+	+	-	d	- w	+	+
L-Arabinoz f.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D-Cellobiose f.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Raffinoz f.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salicine f.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D-Galaktoz f.	+	ND	-	D	d	d	-	-	+	- w	+
β-D-Fruktoz f.	+	+	+	+	d	+	+	+	+	+	+
D-Riboz f.	+	ND	-	D	D	-	-	-	+	ND	d
Nitrat Redüksiyon	+	+ w	d	- w	D	d	d	-	+	w	+
Alkalin Fosfataz	+	+	-	-	-	-	-	-	+	w	+
Arjinin Dehidrolaz	+ w	+ w	d	D	+	d	d	- w	+	+	-
Clumping Faktör	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
Fibrinolizin	d	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	d	ND	-

+: %90 pozitif -: %90 negatif +w: Zayıf reaksiyon pozitif

d: %11-89 pozitif ND: Hakkında bilgiler net değil -w: Zayıf reaksiyon negatif

w: Zayıf reaksiyon

Katalaz pozitif ve gram-pozitif koklar içinde *Staphylococcus*, *Micrococcus*, zayıf katalaz pozitif olabilen *Rothia*, *Aerococcus* ve *Enterococcus* yer almaktadır. Stafilokoklar fakültatif anaerop üreme özellikleri, 200 µg/ml lizostafinle erimeleri, 0.04 U basitrasine dirençli, 100 µg/ml furazolidona duyarlı, mikrodaz negatif, oksidaz negatif, anaerop ortamda glikozdan ve 0,4 µg /ml eritromisin varlığında gliserolden asit oluşturuyor olmalarıyla diğerlerinden ayrılır (12).

Plazmayı pıhtılaştırma yeteneğini gösteren koagulaz deneyi *S. aureus*'u diğer stafilokoklardan ayırt etmede en yaygın olarak kullanılan, en çok önem taşıyan ve genel olarak kabul gören identifikasyon kriteridir. *S. aureus* koagulaz pozitiftir. İki farklı yöntemle koaguaz testi yapılabilir. Birincisi stafilokokların besiyerine saldıkları serbest koagulazın araştırıldığı tüp testidir. İkincisi ise kümeleştirme faktörü olarak da bilinen bağlı koagulazın araştırıldığı lam deneyidir. Lam deneyi hızlı sonuç vermekle birlikte, *S. aureus* kökenlerinin %10-15'i bu yöntemle negatif sonuç verebilir. Mannitolü yalnız *S. aureus* parçaladığı halde koagulaz negatif olanlar parçlamazlar. *S. aureus*'un nükleik asitleri hidrolize eden deoksiribonükleaz (DNaz) ve termostabil endonükleaz enzimleri üretebilmesinden yola çıkarak hazırlanan testlerden de *S. aureus*'un identifikasyonunda yararlanılmaktadır (11).

ÖNEMLİ HÜCRE DUVARI BİLEŞİKLERİ

Hücre duvarının temel maddesi bakteriye şeklini veren ve dayanıklılığını sağlayan peptidoglikandır. Gram negatif bakteri duvarına göre daha kalındır ve hücre total ağırlığının yaklaşık %50-60'ını oluşturur. Peptidoglikan, N-asetilmüramik asit ve N-asetil glukozamin alt ünitelerinden oluşan bir polisakkarit polimeridir. Pentapeptit yan zincirleri N-asetilmüramik asit alt ünitelerine; glikan zincirleride yan zincirler arasındaki peptit köprülerine çapraz bağlanır (8). Ayrıca insanda gram-negatif bakterilerin endotoksinlerine benzer aktivite gösterir, yani makrofajlardan sitokin salınımını uyarır, kompleman aktivasyonuna yol açar ve trombosit agregasyonuna neden olur. Monositlerden IL-1 salınımını uyararak polimorfonükleer lökositlerin infeksiyon bölgesine toplanmasına ve abse oluşumuna yol açar. Vücudun önemli savunma sistemlerinden lizozim enziminin de hedefi peptidoglikan tabakadır (13). Diğer önemli bileşik hücre duvarı ağırlığını yaklaşık %40'ını oluşturan ve fosfat ihtiva eden bir polisakkarit olan teikoik asittir. Polisakkaritler türe özeldir. Ribitol teikoik asit *S. aureus*'ta, glisereol teikoik asit *Streptococcus pneumoniae'* de bulunur.

Peptidoglikan tabakası ve sitoplazma zarına bağlı olan teikoik asit, stafilokokların mukoza hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere tutunmasını sağlayan özgül bölgelerdir(8).

YÜZEY PROTEİNLERİ

Protein A, kümeleştirici (clumping) faktör A ve B, kollajen bağlayıcı protein, fibronektin bağlayıcı protein A ve B, plazmin duyarlı protein, serin (aspartat) tekrarlayıcı protein, *S. aureus* yüzey protein A (K) konakçı proteinlerine aderansta rol oynayan yüzey proteinleridir. Hepsi "microbial surface component reacting with adherence matrix molecules" (MSCRAMM) olarak adlanlandırılır. Bu proteinler stafilokokların konak dokusunda kolonize olmasında en önemli faktörlerdir. Protein A bazı immunglobulinlerin (IgG1,IgG2,IgG4) Fc reseptörleri ile birleşebilmekte, böylelikle antifagositer ve antikomplementer etkinlik gösterebilmektedir. Ayrıca bu protein *S.aureus'un* özgül olmayan taşıyıcı olarak kullanıldığı koaglutinasyon testlerinin esasını oluşturmaktadır. Stafilokok protein A'nın koagulaz ve nükleaz aktiviteleri ile büyük oranda korelasyon göstermesi, antifagositik etki yaratması ve antibiyotik duyarlılığını azaltması gibi özellikleri patojenite kriteri olacağına işaret etmektedir (13,14).

KAPSÜL

Bazı *S. aureus* kökenlerinde hücre duvarının etrafında bakteriyi fagositozdan koruyan polisakkarit yapıda bir mikrokapsül bulunur. Bakterinin kapsül antijenlerine göre günümüze kadar tanımlanan 11 serotipi vardır ve bu serotipler içinde özellikle tip 5 ve 8 insan infeksiyonlarının %75'inden sorumludur. Metisiline dirençli kökenlerin çoğu tip 5 ve 8'e aittir. Her iki tip, özellikle tip 8, toksik şok sendromuna neden olan virulans faktörleri ile ilgilidir. Bazı bakterilerin etrafında ise ancak elektron mikroskobu ile görülebilen ince mükoz (slime) bir tabaka vardır. Daha çok klinik araç kullanalardan izole edilen kökenlerde saptanan bu yapı, bakterinin katater gibi yardımcı cihazlara tutunmasını sağlar (13).

GENOM

Stafilokokların genomu yaklaşık 2800 baz çiftli sirküler bir kromozom ile profajlar, plazmidler ve transpozonlardan oluşur. *S.aureus* genomunun guanin+sitozin oranı (G+C) içeriği yaklaşık % 32'dir. Bakterinin virulansından ve direncinden sorumlu olan genler diğer *S. aureus* kökenlerine, başka stafilokok türlerine ve farklı cins gram-pozitif bakterilere en sık aktarılma yolu transdüksiyondur (14).

VİRULANS FAKTÖRLERİ

Stafilokoklar, üzerinde bulunduğu konakta uygun koşullar oluştuğunda çoğalır ve çeşitli maddeler salgılayarak dokular arasına yayılır. İşte bu aktivite sırasında klinik tablonun ortaya çıkmasına yol açan virulansla ilgili çeşitli enzim ve toksinler salgılanır (Tablo 2).

Tablo 2. *Staphylococcus aureus*'da virulans faktörleri (8)

ENZİMLER	TOKSİNLER	DİĞER
▪ Katalaz	▪ Hemolizinler: Alfa, beta, gamma ve delta	▪ Mükoz tabaka (slime)
▪ Koagulaz (serbest veya hücreye bağlı)	▪ Lökosidin: (P-V) lökosidin	▪ Kapsül
▪ Stafilokinaz	▪ Enterotoksinler: (A, B, C_1, C_2, C_3, D, E, F)	▪ Hücre duvarı
▪ Hiyalüronidaz	▪ Epidermolitik toksin (Eksfolyatin): A-E	
▪ Penisilinaz	▪ TSST-1 (Toksik şok sendromu toksini)	
▪ Lipaz		
▪ DNaz		
▪ Beta laktamaz		
▪ Lesitinaz		
▪ Kazeinaz		

Enzimler

Stafilokoklar lipaz, hyaluronidaz, fibrinolizin, penisilinaz, katalaz, koagülaz ve DNaz gibi özellikle komşu dokulara yayılımı kolaylaştırarak virulansta rol oynayan enzimler üretirler. β-laktamaz ise penisilin direncine neden olan enzimdir. Katalaz, koagulaz, DNaz enzim üretim özellikleri identifikasyonda da kullanılmaktadır (11).

a-Koagulaz: Patojen *Staphylococcus*' ların çoğu, bulundukları ortama çeşitli toksin ve enzimler sentezlerler. Bunlar arasında en önemlisi koagulaz enzimidir. Koagulaz ısıya dirençli, filtrelerden geçebilen bir enzimdir. Patojen *Staphylococcus*'ların çoğu, oksalatlı ve

sitratlı insan ya da birçok hayvan plazmasını koagüle edebilme yeteneğine sahiptir. Bu tip *Staphylococcus*'lar girdikleri organizmada sentezledikleri koagulaz enzimi sayesinde bir fibrin tabakasıyla kaplanarak fagositozdan korundukları gibi normal serumun bakterisit etkisini de engelleyerek patojenite kazanmış olurlar. Bu nedenle koagulaz pozitif izolatlar, patojen olarak kabul edilirler. Koagulaz, plazmadaki antistafilotoksik faktörü de hidrolize edebilir (15).

Koagulaz enzimi *S. aureus* izolatlarında, serbest ve hücreye bağlı olarak iki şekilde bulunabilir. Serbest koagulazda enzimin etkisini gösterebilmesi için trombine benzeyen ve bütün hayvanların plazmasında bulunmayan bir faktöre CRF (Coagulase Reaction Factor) ihtiyaç vardır. Bu plazma faktörü ile birleştiğinde aktif hale geçen koagulaz, fibrinojenin trombinle katalize edilip fibrin oluşmasına benzer bir mekanizma ile plazmayı pıhtılaştırır. Serbest ve bağlı koagulazın ayrı antijenik yapıda oldukları ve farklı enzimatik mekanizma ile plazmayı pıhtılaştırdıkları bilinmektedir. Bu nedenle bağlı koagulazın belirlenmesinde lamda koagulaz, serbest koagulazın belirlenmesinde de tüpte koagulaz testi yaygın olarak kullanılmaktadır (16).

b-Deoksiribonükleaz (DNaz): *Staphylococcus*'lar da DNaz üretimi koagulazdan sonra patojeniteyi belirleyen en önemli özellik olduğu için DNaz enzimini tespit etmek patojen *Staphylococcus'*ları ayırt etmede önemli bir kriterdir. Enzim niteliğindeki bu madde DNA'yı hidrolize eder. *Staphylococcus aureus* izolatları DNA bulunan besiyerinde DNaz enzimi vasıtası ile ortamda bulunan DNA'yı hidrolize ederler ve besiyerinde renk değişimine neden olurlar (10).

c-Hiyalüronidaz: Yine *S. aureus*'ların %90'ında bulunan enzimatik aktivitedir. Bağ dokusunun hücresiz matriksindeki mukopolisakkarit asidin bir grubu olan hiyalünorik asidi hidrolize eder. Antijen özelliği olan bir maddedir. Yangı hiyalüronidaz etkisini ortadan kaldırdığında bunun stafilokokların yayılmasındaki rolü infeksiyonun erken dönemindedir (8,17,18).

d-Beta-Laktamazlar: Doğrudan doğruya değilse de betalaktamlara dirençlilik kazandırması nedeni ile sağaltım güçlüğü ortaya çıkartması yüzünden stafilokokların yaptıkları bu enzimin hastalandırıcıklarını da etkilediği kabul edilir. Çoğu plazmid geçişlidir. Beta-laktam antibiyotiklere dirençte rol oynar (17,18).

e-Lesitinaz: Çoğu *S. aureus* izolatı tarafından sentezlenen bu enzim, yumurta sarısı ve insan serumunda bulunan lipoprotein kompleksini ayrıştırma özelliğine sahiptir (8,17).

f-Kazeinaz: *S. aureus* izolatlarının büyük bir çoğunluğu tarafından sentezlenen kazeinaz, özellikle süt kazeini üzerinde proteolitik etkiye sahiptir. Bu etkisiyle kazeini pıhtılaştırarak sütün anormal bir form almasını sağlar (8,17).

g-Stafilokinaz: Streptokoklarda olduğu gibi stafilokoklarada da fibrinolitik bir etki vardır. Stafilokinaz genellikle insan orijinli *Staphylococcus*' ların koagulaz pozitif izolatları tarafından üretilir. Plazminojeni plazmine dönüştüren bir enzimdir. Bir faj genomu yönetimindedir. Patojenlik rolü kesin değildir (8,17,18).

h-Kümeleştirici Faktör (Clumping Faktör): Koagulaz enzimi *S. aureus* izolatlarında, serbest ve hücreye bağlı olarak bulunabilir. Bağlı koagulaz olarak bilinen "kümeleştirici faktör", *Staphylococcus*' ların hücre yüzeyinde meydana gelir ve serbest bırakılmaz. Bunun için CRF'ye ihtiyaç yoktur. Fibrinojenin direkt olarak fibrine dönüşümü ile hücre yüzeyinde fibrin presipitasyonu meydana gelir ve bunun sonucu olarak da *Staphylococcus*' lar aglutinasyon ve kümeleşmeye uğrar. *S. aureus*' un tanımlanmasında kümeleştirici faktör ya da bağlı koagulazın teşhisinde lam koagulaz testi (CFT) rutin olarak kullanılmaktadır (8,17).

i-Lipaz: *S. aureus* kökenlerinin tümü ve koagulaz negatif stafilokokların da yaklaşık 1/3'ü lipaz enzimi üretir. Lipaz, yağları hidrolize ederek vücudun lipid içeren bölgelerinde stafilokokların yaşamasını sağlamakta ve stafilokokların yüzeyel dokuları invaze ederek fronkül ve karbonkül gibi lezyonların gelişimine neden olmaktadır(8,17).

j-Katalaz: Tüm stafilokok türleri toksik hidrojen peroksidi toksik olmayan oksijen ve suya ayrıştıran katalaz enzimi üretir. Bakteriler, bu enzim sayesinde fagositlerin içinde toksik oksijen radikalleri tarafından öldürülmeye direnç kazanır (8,17).

Toksinler

S. aureus konak hücre morfoloji ve fonksiyonunu etkileyen çok sayıda ekzoenzim, membran-aktif protein (hemolizin ve lökosidinler), ve toksin üretme yeteneğine sahiptir. Bu

toksinler sayesinde konak dokuda yayılım, invazyon, süperantijen özellikleriyle de toksik etki sağlanır.

a.Hemolizinler: S. aureus α-, s-, γ-, δ- olarak adlandırılan en az beş çeşit hemolizine sahiptir. Bunlar eritrosit ve diğer ökaryotik hücreleri eritebilirler (8).

α toksini ilk kez Kraus ve Clairmont tarafından 1900 yılında tanımlanmıştır. Hemolitik, dermonekrotik, lizozom parçlayıcı fazladır, insan eritrositlerine fazla bir etkisi yoktur. α-toksin memeli hücrelerinde por oluşumuna neden olarak inflamatuar yanıtı indükler. Subkutan verildiğinde nekroza yol açar ve potansiyel norotoksin etkisi de vardır. Kanlı agarda oluşan β-hemolizden bu toksin sorumludur. Ayrıca α- hemolizinin deneysel endokardit oluşumunda önemli olduğu saptanmıştır (8,16,18).

s-toksin sfingomyelinaz özelliğiyle membranları lipid komponentlerini bozarak hasara uğratır. Sıcak-soğuk hemolizin olarak da bilinir. Ayrıca B grubu streptokoklar ve *Listeria monositogenes* tarafından üretilen ve *S. aureus*'un hemolizini artırıcı etkiye sahip olan Christie, Atkins, MuncPeterson (CAMP) faktörle etkileşen ve sinerjik hemolize neden olan yapıdır (17).

γ-hemolizin diğer hücrelere ek olarak lökositleri de eritebilir ve bazen lökosidin olarak da adlandırılır**.** Belirgin bir hemolitik etkisi vardır. Memeli eritrositlerine hemolitik etkisinin yanı sıra nötrofiller ve makrofajlar üzerine de etkisi vardır. Etki mekanizması henüz tam olarak netlik kazanmamıştır (17).

δ-toksin deterjan benzeri etki ile membran biyolojik membranlarında hasar oluşturur. Kolera enzimine de benzer etki ile CAMP salınımına neden olur. Bu enzimatik aktivitenin toksik şok sendromu ve stafilokoksik besin zehirlenmesi gibi hastalıklarda görülen diyarenin oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (13).

b. Lökosidin: *S. aureus* tarafından oluşturulan bu toksinin polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar üzerine litik etkisi vardır. Diğer hüreleri etkilemez. Toksin elektroforetik olarak birbirinden ayrı F (Fast) ve S (Slow) adında iki protein komponentinden oluşmuştur. Bu komponentlerden her biri iyi antijen yapısında olup, herbirinden ayrı toksoid oluşturulur. Hücre zarında potasyum ve diğer katyonlara karşı geçirgenliği arttırıcı gözeneklerin açılmasını sağlayarak etkili olurlar (11).

c. Enterotoksinler: Sitafilokokların yaklaşık %50'si tarafından sentezlenir. Isıya dirençli, 100 °C'ye 30 dakika dayanabilen, polipeptit yapısında maddelerdir. Özellikle yüksek CO_2'li atmosfer ortamında karbonhidratlı ve proteinli besiyerlerinde üreyen stafilokoklar tarafından oluşturulurlar. Enterotoksinin kimyasal ve immünolojik olarak A, B, C, D, E ve F olmak üzere altı farklı tipi vardır. C'nin ayrıca üç alt tipi (C1, C2, C3) gösterilmiştir. *S. aureus* kökenlerinin %35-50'sinin bu toksinleri oluşturabildikleri saptanmıştır. A ve D besin zehirlenmelerinde, B ise hastane infeksiyonlarında çok karşılaşılan bir toksindir. Özellikle burun veya nazofarenks portörlerinden oluşan gıda elleyicilerinin kontamine ettiği gıdalarla besin zehirlenmesi tablolarına yol açarlar. Kana karıştıklarında bol miktarda IL-2 salgılanmasına neden olurlar (8,18).

d. Epidermolitik toksin (ET) (Exfoliatin): Stafilokokların yaklaşık %52'si, özellikle Faj-2 grubuna ait bakteriler tarafından salgılanır ve deri lezyonalrına neden olur. Özellikle yeni doğan epidermisinde ciddi sorunlara yol açar. Proteaz aktivitesi gösterirler. Exfoliative toxin–A (ETA), Exfoliative toxin–B (ETB) diye adlandırılan iki gruba ayrılır. Birincisi termostabildir ve kromozomdaki bir gen tarafından; diğeri termolabildir ve plazmit tarafından kodlanır. Bir köken her ikisini salgıladığı gibi, ikisinide salgılamayabilir.(8,17).

e. Toksik şok sendromu toksini 1 (TSST-1): Stafilokokların yaklaşık %1'i tarafından salgılanır ve çoğu faj-1 grubundadır. Makrofajlar tarafından salgılanan IL-1'in üretilmesini stimule ettiği kabul edilir. Toksik şok sendromlarına neden olan ve *S. aureus* tarafından üretilen bir toksindir. Aynı belirtileri göstermelerine rağmen Stafilokokal enterotoksinler ile TSST-1 arasında her hangi bir fark bulunamamıştır. Sağlıklı insanların %90'ında TSST-1 karşı koruyucu antikorlar bulunur (8,18).

STAPHYLOCOCCUS' LARIN *SINIFLANDIRILMASI*

Staphylococcus aureus'un taksonomik olarak sınıflandırılması aşağıda verilmiştir (19).

Kingdom: *Monera*

Phylum : *Bacteria*

Class : *Schizomycetes*

Order : *Eubacteria*

Family : *Micrococcaceae*

Genus : *Staphylococcus*

Species : *Staphylococcus aureus*

Günümüze kadar Staphylococcus cinsinde 33 tür ve 17 alt tür saptanmıştır. Stafilokok türleri DNA/DNA ilişkileri ve fenotipik öelliklerine göre en az dört grup altında toplanabilirler. *Staphylococcus epidermidis* grubunda; *S. epidermidis*, *S. capitis*, *S. warneri, S. haemolyticus*, *S. hominis* ve *S. saccharolyticus* türleri, *Staphylococcus saprophyticus* grubunda; *S. saprophyticus, S. cohnii*, *S. xylosus* türleri, *Staphylococcus simulans* grubunda; *S. simulans, S. carnosus* türleri, *Staphylococcus sciure* grubunda; *S. sciure*, *S. lentus* türleri yer almaktadır. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus intermedius, Staphylococcus hyicus* ve *Staphylococcus caseolyticus* herhangi bir gruba sokulamamıştır. İnsanlardaki stafilokok infeksiyonlarında öncelikle *S. aureus* yer alır. Fırsatçı patojenler olan *S. epidermidis* ve *S. saprophyticus* da sıklıkla infeksiyona sebep olurlar. Daha nadiren *S. haemolyticus, S. hominis, S. warneri*, *S. saccharolyticus, S. cohnii* ve *S. Simulans* da fırsatçı infeksiyonlara neden olmaktadır(20).

ANTİBİYOTİK DİRENCİ

S. aureus klinik kullanımda olan neredeyse tüm antibiyotiklere direnç geliştirmiş durumdadır. S. aureus'un antibiyotik direnci sulfonamidlerle başlayıp günümüzde glikopeptidlere kadar uzanmıştır. 1940'lı yıların başında kullanıma giren penisilinlere olan direnç penisilinaz üreten bakterilerin selektif seçilmesi üzerine 5 yıl içinde %50'ye çıkmış, günümüzde ise %95'lere ulaşmıştır (14). 1961 yılında, klinik kullanıma girdikten 2 yıl sonra metisilin direnci gözlenmeye başlanmıştır. Bunu 1970'li yıllarda yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere (klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklinler, makrolidler, rifampin, aminoglikozidler ve trimetoprimsulfometoksazol) direnç gelişmesi ve 1980'li yıllarda kinolon direncinin saptanması izlemiştir (14).

a. Metisilin Direnci

Penisiline dirençli *S.aureus*'un neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen metisilin ve diğer penisilinaz dirençli penisilinlerin kullanıma girmesiyle başlangıçta tedavi başarısı sağlanmış olsa da, bir süre sonra MRSA kökenleri ortaya çıkmış ve önce hastane infeksiyonlarında, yakın zamanda da toplumda kazanılmış infeksiyonlarda etken

olarak karşılaşılmaya başlanmıştır. Beta-laktamazlar aracılığıyla hidrolize olmayan beta-laktam antibiyotiklere (metisilin, oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin) karşı direnç, metisilin direnci olarak tanımlanmaktadır (7). Bu antibiyotiklerin hiç kullanılmadığı ülkelerde dirençli kökenlerin bulunması stafilokoklarda bu direnç şeklinin daha önceden var olduğunu göstermiştir (21). Bu direnç şekline intrinsik direnç ya da metisilin direnci adı verilmektedir. Oksasilinin minimal inhibitör konsantrasyonunun 4 µg/ml üzerinde olması durumunda metisilin direncinden bahsedilir (22). Bazı MRSA kökenleri homojen direnç göstermekte, üreyen tüm bakteriler dirençli olmaktadır. Büyük çoğunluğunda ise heterojen direnç gözlenmekte, 10^4 -10^8'de bir bakteri metisilin direncini götermektedir. Metisilin direncinin düzenlenmesinden mecI ve mecR1 proteinleri, blaZ sisteminin regülatör-sinyal verici proteinleri, fem (factors essential for resistance to methicillin) genleri sorumludur. Ayrıca penisilin bağlayan protein 2a'nın (PBP2a) fonksiyon gösterebilmesi için bazı internal ve eksternal faktörlere ihtiyacı vardır. Bu nedenle heterojen direncin saptanması için laboratuarda bazı çevresel ortam şartları sağlanmalıdır (23). Metisilin direncinden sorumlu mekanizmalar başta mecA geni varlığına bağlı PBP2a yapımı olmak üzere PBP'lerin beta laktam antibiyotiklere afinitelerinde azalma ve beta laktamazların aşırı yapımıdır. mecA geni tüm MRSA kökenlerinde bulunan mobil bir genetik elemanın parçasıdır (14). Günümüzde 21-67 kb ağırlığında tanımlanmış dört farklı SCCmec elemanı vardır: tip I, II, III, IV. Prototip olan SCCmec tip I ilk MRSA Jevons kökenidir. SCCmec tip II ve III MRSA kökenleri çoklu ilaç direncine neden olmaktadır ve bunlar genellikle hastane ortamında bulunmaktadır. SCCmec tip IV ise daha önce hastane ortamında bulunmamış kişilerde saptanmıştır. Diğer 3 elemandan en önemli farkı daha küçük ve genetik olarak daha mobil olması ve yanında ek antimikrobiyal direnç geni taşımamasıdır. Toplumda kazanılmış MRSA infeksiyonları için karakteristik olarak SCCmec IV tipi tanımlanmıştır (23).

mecA geninin kodladığı PBP2a diğer PBP'lerden farklı olarak beta-laktam antibiyotiklere ileri derecede azalmış afiniteye sahiptir. Beta-laktam antibiyotiklerin varlığında diğer PBP'ler inhibe olurken, PBP2a fonksiyon göstermeye devam ederek hücre duvar sentezi görevini sürdürür ve bakterinin yaşamını idame ettirir. Bu nedenle metisiline dirençli olan bir stafilokok kökeninin duyarlılık testi yapılmaksızın tüm beta-laktam grubu antibiyotiklere dirençli olduğu kabul edilir (22,24).

Gelecekte metisilin direncinin saptanmasında mecA genini saptamaya yönelik PCR yönteminin laboratuarlarda yaygınlaşması beklenmektedir (14).

b. Borderline Metisilin Direnci

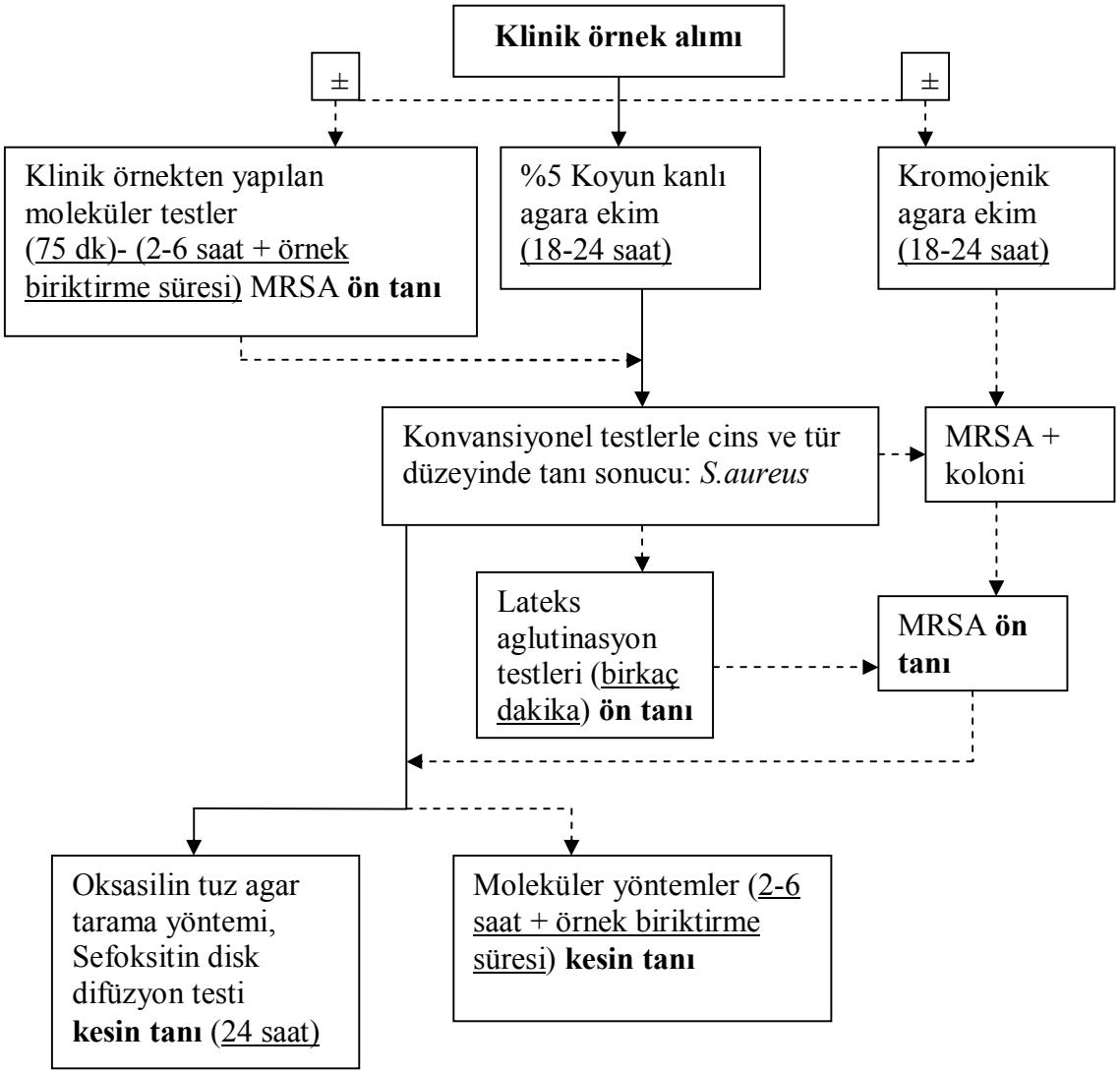
Oksasilin MİK'inin 4-8 μg/ml olması halinde borderline direnç varlığından söz edilir. Buna bakteri populasyonunun çok küçük bir bölümünün mecA geni taşıması, ya da diğer beta laktamazların aşırı yapımı neden olabilir (14).

LABORATUAR TANI

Bu organizmaların çoğu infeksiyon bölgesindeki klinik materyalden kolaylıkla elde edilebileceği için özel bir yöntem veya önleme genellikle gerek yoktur ve nispeten kuruluğa ve hafif ısı değişimine dirençlidirler. Stafilokokların bazı kökenleri anaerob koşullar gerektirir veya yeterli büyüme için ortamda CO_2 bulunmalıdır fakat bunlar taşınma sırasında ve kısa süreli hava ile temaslarında canlılıklarını devam ettirirler (20).

Staphylococcus aureus'un laboratuarda tanımlanması ve metisilin direncinin belirlenmesinde aşağıdaki algoritmadan yararlanılabilir (Şekil 1).

Şekil 1. *S.aureus* identifikasyonu için laboratuar algoritması (27)



EPİDEMİYOLOJİ

İnsanda hastalık etkeni olan stafilokoklar cilt ve mukozal yüzeylerde kolonize olurlar. İnsanda anterior burun mukozası, nazofarinks, perineal bölge ve cildin normal flora üyesidir. Çalışmalar anterior burun deliklerinin en sık kolonize olan bölge olduğunu göstermiştir. Üç tip *S. aureus* taşıyıcılığı görebilir: Sağlıklı bireylerin %10-35'i persistan taşıyıcıdır ve bir kökeni her zaman taşırlar. %20-75 intermitan taşıyıcı iken %5-50 oranında kişi neredeyse hiçbir zaman taşıyıcılık göstermez. Persistan taşıyıcılarda bakteri yükü daha fazladır ve bu yüzden bunlarda infeksiyon gelişme riski daha yüksektir. Persistan taşıyıcılık çocuklarda

erişkinlerden daha fazladır ve çoğu kişide 10-20 yaşlar arasında intermitan taşıyıcılığa dünüşür (25).

Bazı hasta subgruplarında taşıyıcılık belirgin olarak artmıştır; İnsülin bağımlı diabetes mellitus, hemodiyaliz veya periton diyaliz hastaları, intravenöz ilaç kullanıcıları, *S. aureus* cilt infeksiyonu olanlar, karaciğer yetmezliği ve HIV infeksiyonu olanlardır (23).

Burun taşıyıcılığını etkileyen başka faktörler de vardır. Bunlar *S. aureus*'un hücre duvarında bulunan lipoteikoik asit ve bazı yüzey proteinleri, viral infeksiyonlar sırasında burun epiteline aderansın artması, bazı HLA tipleri (DR3 gibi), yaş, ırk, genetik yapı, immünolojik durum, kadınlarda hormonal durum ve hastanede yatış gibi durumlardır (23).

S. aureus kolonizasyonu genelde genetik özelliklerle ilişkilendirilirken, MRSA için kolonizasyon ve infeksiyon açısından en önemli risk faktörleri, yaş, altta yatan hastalıklar, yabancı cisimler olarak belirlenmiştir. Ayrıca MRSA infeksiyonu açısından burun taşıyıcılığı, antibiyotik kullanımı fazlalığı ve uzun süreli hastanede kalma da önemli risk faktörleri olarak gündeme gelmektedir (1).

Birçok hastanede endemik hale gelmiş olan MRSA için kaynak genelde kolonize veya infekte olan hasta ya da sağlık çalışanları olmaktadır. MRSA'nın yerler, lavabolar, çalışma alanları gibi ortamdan; turnike, tansiyon aleti gibi araç gereçten izole edilebildiği gösterilmiş olmakla birlikte bunların mikroorganizmanın yayılması için kaynak olması olasılığı düşüktür. Ancak pansuman malzemesi gibi kritik, yarı-kritik malzemenin ve yanık ünitesi gibi riskli bölgelerde duş, sedye gibi malzemelerin salgın kaynağı olabildiği bildirilmektedir (11).

Hastadan hastaya bulaşmada sağlık çalışanlarının elleri en önemli aracıdır. Yara debridmanı, trakeal aspirasyon, kateter bakımı, elbise değiştirme gibi işlemlerden sonra personelin ellerinde MRSA bulunabildiği gösterilmiştir. Kendisi nazal taşıyıcı olan personelin elleriyle hastaya bulaştırması çok daha sık karsılaşılan bir durumdur. Sağlık çalışanlarının iş yükünün artmasının MRSA infeksiyonlarında artışa neden olduğu gösterilmistir (11).

SIK RASTLANAN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* İNFEKSİYONLARI

Deri İnfeksiyonları

İnsanlarda en sık gözlenen infeksiyon tipidir. Kıl foliküli infeksiyonunun (folikülit) deri altı dokuya yayılmasıyla fronkül ve karbonkül meydana gelir. Fronkül kabarcık şeklinde lokal bir lezyon görünümündedir. Enfeksiyon deri altı dokuya penetre olduktan birkaç saat sonra ödem, kırmızılık ve ağrı oluşur. Ödemli bölgenin üzerindeki deri parlak ve incedir. Kısa

bir süre sonra delinir. İrin krem renginde veya sarımsıdır. Karbonkülde ise daha fazla odak ve fibril dokunun derin tabakalarına yayılım vardır. Yüz, boyun ve sırt bölgesinde sıklıkla gözlenir. Püstüler ve impetigo şeklindeki lezyonlar yenidoğanlarda ve çocuklarda daha sık gözlenir. İmpetigo, derinin yüzeyel tabakalarında kabuklu püstüllerin oluşumu ile karakterizedir. Çok bulaşıcıdır. Kreş ve okullarda epidemik tarzda yayılır (11).

S. aureus ile ilişkili bütün lokalize primer cilt infeksiyonları yumuşak dokulara hızla yayılabilir ve sellülit, lenfanjit ve hatta nekrotizan fasilit meydana getirebilir. Apokrin ter bezlerinin reküren bir piyojenik infeksiyonu olan hidradenitis süppürativa sıklıkla *S. aureus*'a bağlı gelişir. Aksiller, perineal ve genital alanlarda gelişen fronküllerdir. Lezyonlar genellikle sinüs yolları ve hipertrofik skar oluşturarak kendiliğinden direne olur (17).

Puerperal dönemin genellikle ikinci veya üçüncü haftasında olmak üzere emziren kadınların %1-3'ü de *S. aureus* ile ilişkili mastit gelişebilir. Cerrahi yara infeksiyonları, ameliyattan iki gün veya daha uzun süre sonra insizyon bölgesinde ödem, eritem ve ağrı gelişmesiyle karakterizedir. Hafif konstitüsyonel semptomlar ve ateş de sıklıkla eşlik eder (17).

Kemik İnfeksiyonları

Stafilokoklar kemik ve eklem dokusuna en sık travma veya penetran yaralar sonucunda direk inokülasyonla ulaşırlar. Çocuklarda daha sık olmak üzere, hematojen yayılım komplikasyonu olarak da osteomyelit veya septik artrit ortaya çıkabilir. Çocuklarda ve süt çocuklarında görülen osteomiyelitte en sık uzun kemiklerin metafizleri tutulur. Bakteriyemiye yol açan odak, yenidoğanlarda sıklıkla omfalit, daha büyük bebek ve çocuklarda ise genellikle follikülit gibi minik cilt lezyonları veya ağır mukozal kolonizasyonlardır. Direkt inokülasyon sonucu ortaya çıkan osteomyelitler, en sık ortopedik cerrahi komplikasyonu olarak veya penetran yaralanmalar sonucu görülür (14,17).

Stafilokok septik artrit en sık diz, kalça, dirsek, omuz ve interfalanjial eklemlerde görülür. Romatoid artrit, osteoartrit gibi altta yatan kronik bir eklem hastalığı en önemli risk faktörüdür. Septik bursit periartiküler bursayı içeren akut bir infeksiyondur ve sıklıkla olekranon ve prepatellar bölge gibi bası altındaki bölgelerde lokalizedir. Giriş kapısı genellikle lokaldir. Olguların %90'ı *S. aureus*'a bağlıdır. Pyomiyozit iskelet kaslarının *S. aureus* ile oluşturulan ateş, tutulan kasta ağrı, hassasiyet ve şişlik ile karakterize pürülan infeksiyonudur (17).

Solunum Sistemi İnfeksiyonları

S. aureus pnömonisi aspirasyona veya hematojen yayılıma bağlı meydana gelir. Her iki durumda pulmoner infeksiyon, abse oluşumu ve plevral ampiyem gibi lokal komplikasyonlara yol açabilir. *S. aureus*' a bağlı inhalasyon pnömonisi genellikle influenza infeksiyonundan birkaç gün sonra ortaya çıkar. Yaşlı, debil kişilerde, bronş ektazisi olanlarda ve nozokomiyal pnömonilerde de önemli etkenlerdendir (14,17).

Üriner Sistem İnfeksiyonları

S. aureus bakteriyemi esnasında renal kortekse yerleşerek renal kortikal abseye, kalıcı üriner kateteri olanlarda ise asendan yolla infeksiyona yol açabilir (17).

Endokardit

Belli bir odakta yerleşen stafilokokların (deri, solunum ve genitoüriner sistem) kana yayılıp çoğalmaları ile oluşan üşüme titreme ile yüksek ateş, düşkünlük, çeşitli organ yerleşimleri ile bunlara bağlı özel klinik tablonun oluştuğu ağır infeksiyonlardır (11). Stafilokoklar tüm bakteriyel endokardit vakalarının %20-30'undan sorumludurlar, bu olguların da %80-90'ında etken *S. aureus*'dur. Mitral veya aort kapak tutulumlarında metastatik infeksiyonlar çok yaygındır ve mortalite %40'lara ulaşır. İntravenöz ilaç alışkanlığı olanlarda gelişen sağ kalp endokarditlerinde de en sık rastlanan etken *S. aureus'* dur. Genellikle trikuspit kapak tutulur ve akciğerde septik embolilere sık olarak rastlanır (17).

Toksinlere Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Hastalıklar

a. **Besin zehirlenmesi:** Bakteriyel besin zehirlenmelerinin en sık görüleni, stafilokok besin zehirlenmeleridir. Hastalık *S. aureus*'un bir toksijen kökeni tarafından oluşturulan ısıya dirençli enterotoksin B veya diğer enterotoksinlerle kontamine gıdaların yenilmesi sonucu ortaya çıkar. Stafilokok besin zehirlenmesinin epidemiyolojisi insandan insana bulaşla karakterizedir. Sorumlu organizma genellikle gıdayı hazırlayan bir kişiden izole edilebilir. Uygun olmayan koşullarda saklanmış kremalı tatlılar, işlenmiş et, dondurma, konserve gıdalar, patates salatası gibi gıdalar bulaşmaya yol açar. Yemek genellikle az pişmiş ve tüketilene kadar buzdolabında saklanmıştır ve görüntüsü, kokusu ve tadı normaldir. Hastalık 2-6 saatlik bir inkülasyon periyodundan sonra bulantı ve kusmayla başlar, daha sonra karında kramplar ve ishal tabloya eklenir. Ciltte döküntü yoktur ve vücut ısısı

normaldir. Stafilokokal besin zehirlenmesinin prognozu iyidir ve semptomlar genellikle 8 saatte kaybolur. Antibiyotik tedavisi gerekli değildir (11).

b. **Toksik şok sendoromu:** Ani başlayan yüksek ateş, hipotansiyon, şiddetli sulu ishal, deride yaygın kırmızı döküntü ve kas ağrılarını takiben hipotansiyon ve ciddi olgularda şok ile karakterize infeksiyon tablosudur. Tipik olarak 15-25 yaş arası ve menstruasyon sırasında tampon kullanan genç kadınlarda görülür. Mensturasyon esnasında aniden başlar (26).

c. **Haşlanmış deri sendromu:** Stafilokoklar epidermolitik toksin (eksfoliyatin) oluşturma özelliğinde olup nazofarinkste ya da deride bulunurlar. En çok çocuk ve yenidoğanlarda görülür. Aniden ağız çevresinde eritem ve 2-3 gün içinde hızla güneş yanığına benzer parlak kırmızı bül tarzında döküntü ile başlar. Lokal lezyonu deri kavlaması izler. Deskuamasyon 5 gün içinde oluşur (14).

TAŞIYICILARIN TEDAVİSİ

Stafilokoklar antibiyotiklere çabuk direnç geliştirdiklerinden, uygun antibiyotiğin seçimi için antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması gereklidir. Antibiyotiklere direnç gelişimi özellikle *S. aureus* kökenlerinde daha çok görülmektedir. *S. aureus*'un neden olduğu bakteriyemi, pnömoni, endokardit ve osteomyelit gibi ağır infeksiyonlarda yüksek dozlarda ve uzun süreli antibiyotik uygulanması gerekir. Abse tedavisinde drenaj yapılmalıdır. Toksik şok sendromunda ise tedavinin temeli, şok tablosunun düzeltilmesine dayanır. Tampon varsa çıkarılmalı, abse varsa drene edilmelidir (11).

1940'lı yılların başlarında penisilin G stafilokok infeksiyonlarında başarı ile kullanılmış, ancak bu yılların sonunda penisilin G'ye dirençli kökenler, özellikle hastane infeksiyonlarından izole edilmeye başlanmıştır. Penisilin G günümüzde, *S. aureus* kökenlerinin çoğunun beta-laktamaz yapmaları nedeniyle stafilokokal infeksiyonların tedavisinde kullanılamaz duruma gelmiştir. *S. aureus* kökenlerinin tümü 1951'de eritromisine duyarlı iken, 6 ay kadar sonra bu antibiyotiklere karşı da direnç gelişmiştir. Metisiline dirençli *S. aureus* kökenlerinin çoğu başta diğer beta-laktam antibiyotikler olmak üzere, aminoglikozidlere ve tetrasikline de dirençlidir (11).

Sistemik antibiyotik tedavisi artan direnç oranları nedeniyle başarısız olabilmektedir. Rifampisin (2x600 mg, beş gün), siprofloksasin(2x750 mg, 14 gün), trimetoprim-

sulfometoksazol, doksisiklin kullanılan sistemik antibiyotiklerdir. Lokal dezenfeksiyon daha başarılı olmaktadır. Günümüzde standart yöntem % 2 nazal mupirosin pomadın 8 saatte bir, 5-7 gün boyunca kullanımıdır. Mupirosine düşük düzey ve yüksek düzey direnç mevcuttur ancak henüz yüksek düzeyde değildir. Klorhekzidin bazlı sabun ile banyo yaptırılması da dekolonizasyon oranını artırmaktadır. Bakteriyel interferans non-patojenik stafilokokların kullanıldığı, komplikasyonlar nedeniyle vazgeçilmiş olan eski bir yöntemdir. Gelecek vadeden, araştırılan alternatifler hücre duvarı litik enzimi-lizostafin, bakteriofaj derive hücre duvarı otolizinleri, Avustralya doğal bitkisi Melaleuca alternifolia ektstraktıdır (23).

MRSA İNFEKSİYONLARININ KONTROLÜ

Sorumluluklar

Hastane ortamında MRSA infeksiyonları ile etkin bir şekilde mücadele edilebilmesi ve yayılımının asgari düzeylere indirilebilmesi için multidisipliner çalışma ve eşgüdüm gerekmektedir. Bu konuda görev alacak ünite ve sağlık personelinin sorumlulukları aşağıdaki gibidir:

a. Mikrobiyoloji laboratuvarının sorumluluğu:

1. Mevcut en iyi araştırma metotlarını kullanarak, hızlı ve zamanında raporlama yapmak.
2. Eğitimsel formlar hazırlamak.
3. Kültür materyalinde MRSA izole edildiğinde ilgili sağlık personelini haberdar etmek.

b. Hekimin sorumluluğu:

1. Laboratuvara uygun örneklerin gönderilmesini sağlamak.
2. Kolonize hastalarda vankomisin veya teikoplanin kullanmamak.
3. Kendisi infeksiyonun kaynağı imiş gibi çok dikkatli hareket etmek.

c. Hemşirenin sorumluluğu:

1. Mikrobiyoloji raporlarını yorumlama bilgi ve becerisine sahip olmak.
2. Kolonizasyon ve infeksiyonun arasındaki farkı bilmek.
3. Sonucu mümkün olan en kısa sürede hekime bildirmek (27).

Önlemler

MRSA kontrol programları kolonizasyonun önlenmesi ve etkenin hastalar arası taşınmasının engellenmesine odaklanmaktadır. Böyle bir program el yıkama, izolasyon önlemlerinin uygulanması, iletişim, taşıyıcıların tedavisi, eğitim, sürveyans, kontrollü antibiyotik kullanımı gibi temel öğeler üzerinde yapılandırılmaktadır (23).

a. **El yıkama**: Sağlık personeli eldiven giysin veya giymesin, hasta ile temastan önce ve sonra mutlaka ellerini yıkamalıdır. Antimikrobiyal içeren sabunların kullanılmasının yararları halen tartışmalıdır. El yıkama uyumunda 1,5-2 katlık artış, hastane kaynaklı infeksiyonların insidansında %25-50 azalmaya neden olmaktadır (28).
b. **İzolasyon**: Yara yerinde MRSA kolonizasyonu veya infeksiyonu olan, üriner sistem ile ilişkili MRSA infeksiyonu veya kolonizasyonu olan ve sekresyonları kontrol edemeyen trakeostomili hastalar mutlaka temas izolasyonuna alınmalıdır (14).

MRSA nedeniyle izole edilecek hastaların hastanelerimizin koşulları nedeniyle özellikle yoğun bakım birimlerinde her zaman ayrı odaya alınması mümkün olmamaktadır. Bu durumda aynı odada kalan hastaların cilt bütünlüğünün bozulmuş olmaması, invazif girişim kateterlerinin bulunmaması, hastalarda notropeni, steroid tedavisi, kemoterapi gibi immün sistemi baskılayıcı durumun olmamasına özen gösterilmelidir (14).

Temas izolasyonunun sonlandırılması kontrol kültürlerinin sonucuna bağlıdır. Hasta antibiyotik tedavisi tamamlandıktan üç gün sonra ve 24 saat arayla alınan infeksiyon alanı ve burun kültürlerinde MRSA üremediği kesin olarak tespit edilince temas izolasyonundan çıkarılmalıdır (23).

c. Eğitim

Hastane içinde MRSA infeksiyonlarının kontrol altına alınabilmesi için hasta, hasta yakınları ve personelin konunun önemi ve uygulamalar konusunda eğitilmeleri gereklidir (23).

d. Sürveyans

MRSA için kültür ve duyarlılık verileri sürekli olarak izlenmelidir. İzole edilen kökenlerinin kökenine (toplum kökenli, başka sağlık kuruluşu vb.) ait bilgilerin toplanması

yararlı olacaktır. Bu veriler MRSA'nın hastane içi yayılımının izlenmesini ve bir salgının erken fark edilmesinin sağlar. Gereğinde bir epidemi varlığında ek sürveyans yöntemleri kullanılarak tarama amacıyla alınan kültürlerinin duyarlılığı ve negatif prediktif değeri en yüksek düzeye (%100'e yakın) çıkarılmalıdır (23).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

4 Ocak-26 Şubat 2010 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık, Araştırma ve Uygulama Merkezi Hastanesi'nin MRSA taşıyıcılığı için riskli yerlerde görev yapan personelinden alınan nazal sürüntü örneklerinden izole ettiğimiz *S. aureus* kökenlerinde disk difüzyon yöntemi ve VITEK 2 (BIOMERIEUX-USA) antibiyogram ve identifikasyon cihazı ile metisiline ve diğer antibiyotiklere duyarlılık araştırıldı.

Materyal alınan personele;

1. Yaş,
2. Cinsiyet,
3. Çalıştığı birim,
4. Meslek,
5. Hastanedeki toplam çalışma süresi,
6. Sigara alışkanlığı,
7. Kronik hastalığı bulunup bulunmadığı,
8. Son 6 ay içinde antibiyotik kullanıp kullanma durumu,

ile ilgili sorularak sorularak bilgi alındı.

Örnek Alımı

Nazal sürüntü örnekleri her iki burun ön deliklerine steril beyin-kalp infüzyon buyonuna batırılmış steril pamuklu çubuklarla sokulup 3–5 kez çevrilmesi suretiyle alındı.

Ekim Ve Değerlendirme

1. Burun sürüntüleri % 5 koyun kanlı agara azaltma yöntemiyle ekilerek aerob ortamda 37 ºC'da 16-18 saat inkübe edildi.

2. İnkübasyon sonrasında (Şekil 3) 1-2 mm çaplı, düzgün yüzeyli, mat beyaz-sarı kolonilerden gram boyama yapıldı.

3. Gram boyama incelemesinde gram pozitif küme yapan kok şeklindeki bakteriler incelemeye alındı. İncelemede: katalaz, oksidaz, DNaz (Şekil 4) ve EDTA'LI plazma kullanılarak tüpte koagulaz (Şekil 3) testleri çalışıldı. Oksidaz negatif, katalaz, koagulaz ve DNaz pozitif olan kökenler *S. aureus* olarak tanımlandı (13,22).



Şekil 2. Koyun kanlı agarda üremiş *S. aureus* kolonileri



Şekil 3. Pozitif koagülaz testi



Şekil 4. Pozitif DNaz testi

Metisilin ve Diğer Antibiyotiklere Duyarlılığın Belirlenmesi

1. Mueller-Hinton Agar **(**MHA) plak besiyerleri ve diskler oda ısına gelmesi için buzdolabından dışarı çıkarıldı. MHA yüzeyinde nem varsa inkübatörde kapağı hafifçe açık bırakılarak kuruması sağlandı.

2. İnokulum hazırlamak için steril burgu kapaklı bir tüpe yaklaşık 3-4 ml Mueller-Hinton Besiyeri (MHB) konuldu. Uygun 3-5 koloni disposable öze yardımı ile bu MHB'da süspanse edildi.

3. İnokulum McFarland 0.5 eşeliğine vortesklendi. İnokulum, McFarland 0.5 standardı ile beyaz bir kağıt üzerine çizilen siyah bir çizgi üzerinde iki tüpü yan yana koyarak ve gözle değerlendirilerek kıyaslandı. İnokulum koyu ise MHB, McFarland 0.5 koyu ise inokuluma koloni eklendi.

4. McFarland 0.5 ile aynı opasiteye ayarlandıktan sonra 15 dakika içinde MHA' a ekimler yapıldı. Bunun için eküvyon çubuğu bakteri süspansiyonuna daldırılarak fazla sıvı tüpün cidarına hafifçe bastırılarak bırakıldıktan sonra agar yüzeyinde boşluk kalmayacak şekilde (her sefer 60° döndürerek ve en son dış cidara sürerek) ekimler yapıldı.

5. En fazla 15 dakika içinde 1 µg' lık oksasilin diski (Şekil 5) ve diğer antibiyotik diskleri (Şekil 6) [Oxoid] sivri uçlu bir pensetle besiyerine değdirilmemeye gayret ederek ve her seferinde aleve yalatılarak MHA' ya yerleştirildi.

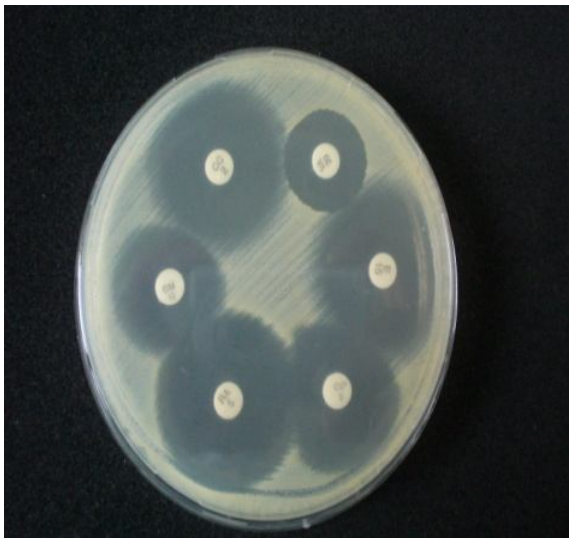
6. Diskler yerleştirildikten sonra plaklar 15 dakika içinde 35°C'da 24 saat inkübasyona bırakıldı.

7. Metisilin direncinin değerlendirmesinde , ≥13 mm zon çapı olanlar duyarlı, 11-12 mm olanlar sınırda dirençli, ≤ 11mm olanlar dirençli olarak değerlendirildi. Diğer antibiyotiklerin zon çapları Tablo 3' de verilen değerler ile karşılaştırılarak değerlendirildi (22).

8. VITEK 2 (BİOMERİEUX-USA) identifikasyon ve antibiyogram cihazı ile de disk difüzyon metodu ile bakılan antibiyotikler ve bunların haricinde imipenem, fusidik asit, linezolid, moksifloksasin, tetrasiklin, tigesilin ve fosfomisine duyarlılık MİK metodu ile araştırıldı.



Şekil 5. *S. aureus* ekilmiş mueller-hinton agar oksasilin diski



Şekil 6. *S. aureus* ekilmiş mueller-hinton agar diğer antibiyotik diskleri

Tablo 3. Antibiyotik inhibisyon zon çapları (mm)

Antibiyotik Adı	Konsantrasyon	Dirençli	Orta Duyarlı	Duyarlı
Oksasilin	1 µg	≤ 11	11-12	≥ 13
Rifampin	5 µg	≤ 16	17-19	≥ 20
Gentamisin	10 µg	≤ 12	13-14	≥ 15
Klindamisin	2 µg	≤ 14	15-20	≥ 21
Vankomisin	30 µg	-	-	≥ 15
Eritromisin	15 µg	≤ 13	14-22	≥ 23
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	1.25 µg	≤ 10	11-15	≥ 16
Siprofloksasin	5 µg	≤ 15	16-20	≥ 21
Teikoplanin	30 µg	≤ 10	11-13	≥ 14
Penisilin	10 µg	-	-	>19

İzolatların Tanımlanmasıda Kullanılan Testler

a. Gram boyama: Klasik Gram boyama yöntemindeki kristal viyole, iyot, alkol ve fuksin hazırlanarak kullanılmıştır. Sonucunda Gram (+) üzüm salkımı görünümünde koklar seçilerek alınmış ve *Staphylococcus* olarak değerlendirilmiştir(12,13).

b. Plazma koagülaz testi: Staphylococcus olarak ön tanımlaması yapılan koklara tüpte plazma koagülaz testi uygulanmıştır. Tüpte koagülaz testinde 1/5 oranında steril serum fizyolojik ile karıştırılan defibrine insan plazması kullanılmıştır. Test yapılırken 1.5 ml sulandırılmış plazmaya 2-3 bakteri kolonisi ilave edilen tüpler 37 0C'de 2-4-16 saat inkübasyona bırakılmıştır. Bu süreler sonunda plazmanın koagüle olup olmadığına dikkat edilmiştir. Plazmayı koagüle ederek pıhtılaştıranlar koagülaz (+) Staphylococcus olarak tanımlanmıştır (29).

c. Katalaz testi: Şüpheli koloniler temiz bir lam üzerine alınarak üzerine %3'lük H2O2 ilave edilerek süspanse edilmiştir. Gaz çıkışı pozitif olarak değerlendirilen koloniler Staphylococcus olarak tanımlanmıştır (29).

d. Oksidaz testi N, N, dimetil p-fenilendiamin dihidrokloridin (%1'lik) çözelti hazırlanarak Whatman No. 1 kurutma kağıdına emdirilir. Bu kurutma kağıdının üzerine, *Staphylococcus* kolonileri öze ile alınarak reaksiyona sokulur. 5-10 saniye içinde pembe renk oluşturan koloniler oksidaz (-), mavi renk oluşturan koloniler oksidaz (+) olarak değerlendirilir. Çalışmamızda *Staphylococcus* tanımlanmasında oksidaz (-) koloniler değerlendirmeye alınmıştır (29).

e. DNAaz testi: İncelenecek bakteri plak besiyerinin ortasına çizilerek ekilir. Otuzbeş derecede 1 gece inkübe edilir. Plak yüzeyine yüzeyi kaplayacak şekilde HCl, DNA ile birleştiğinde presipite olarak mat görünüm alır. Bu nedenle bakteri de DNAaz var ise ekim çizgisi çevresinde DNA' yı parçalayacağından tüm besiyeri alanları mat görünüş verirken ekim çizgisinin etrafında saydam bir bölge oluşur (29).

BULGULAR

Çalışmamızda 180 kişiden alınan burun örneklerinin tamamında üreme saptandı. Örnek alınan 180 kişinin 35'inde (%19,44) *S. aureus* taşıyıcılığı, 1 tane MRSA (%0,56) ve 34 tane MSSA (%99,44) saptandı. İzole edilen *S. aureus* kökenleri içinde MRSA oranı (%2,86), MSSA oranı (%97,14) olarak belirlendi. MRSA izole edilen bu kişi iki yıldır hastanede çalışan, örnek alındığı sırada üroloji servisinde çalışmakta olan 26 yaşında erkek araştırma görevlisi idi. Herhangi bir kronik hastalığı ve sigara içme öyküsü yoktu. İncelenen kişilerin sosyodemografik özelliklerine göre burunda *S. aureus* taşıyıcılığının dağılımı Tablo 3'de gösterildi. Sonuçların istatistik olarak yorumlanması Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 programı kullanarak ki-kare testi ile yapıldı.

Tablo 4. İncelenen kişilerin sosyodemografik özelliklerine göre burunda S*taphylococcus aureus* taşıyıcılığının dağılımı

Değişkenler	n	%	Kolonize		Kolonize olmayan		p
			n	%	n	%	
Cinsiyet							
Kadın	109	60,6	19	17,4	90	82,6	0,671
Erkek	71	39,4	15	21,1	56	78,9	
Yaş							
20-28	47	26,1	7	14,9	40	85,1	
28-33	66	36,7	15	22,7	51	77,3	0,677
33-44	51	28,3	10	19,6	41	80,4	
>44	16	8,89	2	12,5	14	87,5	
Sektör							
Acil Servis	9	5	1	11,1	8	88,9	
Hemodiyaliz Ünitesi	7	3,9	3	42,9	4	57,1	
Dahili S.	23	12,8	5	21,7	18	78,3	
Yoğun Bakım	28	15,5	6	21,4	22	78,6	0,695
Cerrahi S.	77	42,8	14	18,2	63	81,8	
Mutfak	23	12,8	3	13	20	87	
Laboratuar	13	7,2	2	15,4	11	84,6	
Meslek							
Doktor	38	21,1	9	23,7	29	76,3	
Hemşire	64	35,6	8	12,5	56	87,5	
Hasta B.	24	13,3	7	29,2	17	70,8	0,273
Temizlik P.	16	8,9	5	31,2	11	68,8	
Mutfak P.	24	13,3	3	12,5	21	87,5	
Laboratuar P.	14	7,8	2	14,3	12	85,7	
Toplam Çalışma Süresi							
0-2	28	15,6	5	17,9	23	82,1	
2-5	48	26,7	9	32,1	39	67,9	0,347
5-15	84	46,6	19	22,6	65	77,4	
>15	20	11,1	1	5	19	95	
Antibiyotik Kullanımı (son 6 ay içinde)							
Evet	44	24,4	12	27,3	32	72,7	0,158
Hayır	136	75,6	22	16,2	114	83,8	
Kronik Hastalık							
Evet	21	11,7	1	4,8	20	95,2	0,143
Hayır	159	83,3	33	20,8	126	79,2	
Sigara Kullanımı							
Evet	59	32,8	8	13,6	51	86,4	0,283
Hayır	121	67,2	26	21,5	95	78,5	

S. aureus kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ve VITEK 2 (BİOMERİEUX-USA) cihazı ile belirlendi (Tablo 5 ve 6). Elde edilen sonuçlar

değerlendirildiğinde iki antibiyotikte farklılığa rastlandı. VITEK 2 ile 35 kökenden 4'ü eritromisine dirençli bulunurken bu 4 köken disk difüzyon metodu ile eritromisine karşı orta duyarlı bulundu. Yine VITEK 2 ile 35 kökenin tamamı teikoplanine duyarlı bulunurken, disk difüzyon metodu ile 9 köken teikoplanine orta duyarlı bulundu.

Tablo 5. MİK metodu ile *Staphylococcus aureus* kökenlerin antibiyotiklere duyarlılığı

Antibiyotikler	Duyarlı n (%)	Orta Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)
Oksasilin	34 (97.1)	-	1 (2.9)
Gentamisin	35 (100)	-	-
Penisilin	-	-	35(100)
Siprofloksasin	35 (100)	-	-
Eritromisin	31 (88.6)	-	4 (11.4)
Klindamisin	32 (91.4)	-	3 (8.6)
Teikoplanin	35 (100)	-	-
Vankomisin	35 (100)	-	-
Rifampisin	35 (100)	-	-
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	35 (100)	-	-

Tablo 6. Disk difüzyon metodu ile *Staphylococcus aureus* kökenlerin antibiyotiklere duyarlılığı

Antibiyotikler	Duyarlı n (%)	Orta Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)
Oksasilin	34 (97.1)	-	1 (2.9)
Gentamisin	35 (100)	-	-
Penisilin	-	-	35(100)
Siprofloksasin	35 (100)	-	-
Eritromisin	31 (88.6)	4 (11.4)	-
Klindamisin	32 (91.4)	-	3 (8.6)
Teikoplanin	26 (74.29)	9 (26.71)	-
Vankomisin	35 (100)	-	-
Rifampisin	35 (100)	-	-
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	35 (100)	-	-

Tablo 7. MİK metodu ile *Staphylococcus aureus* kökenlerin antibiyotiklere duyarlılığı

Antibiyotikler	Duyarlı n (%)	Orta Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)
Imipenem	33 (97.1)	-	2 (5.71)
Moksifloksasin	35 (100)	-	-
Linezolid	35 (100)	-	-
Fosfomisin	35 (100)	-	-
Tigesilin	35 (100)	-	-
Tetrasiklin	31 (88.6)	-	4 (11.4)
Fusidik asit	35 (100)	-	-

VITEK 2 ile 34 kökenin tamamı moksifloksasin, linezolid, fosfomisin, tigesilin ve fusidik asite duyarlı bulunurken, imipeneme 2, tetrasikline karşı 4 köken dirençli bulundu.

TARTIŞMA

Nazal S. aureus taşıyıcılığı gerek toplum kaynaklı, gerekse hastane kaynaklı stafilokokal infeksiyonların oluşumunda önemli bir risk faktörüdür. Birçok hastanede endemik hale gelmiş olan MRSA için de kaynak genelde kolonize veya infekte olan hasta ya da sağlık çalışanları olmaktadır. *S. aureus* taşıyıcılığının çeşitli durumlarda infeksiyon gelişmesi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Burunda taşıyıcılık ve infeksiyonlar arası en belirgin ilişki cerrahi alan infeksiyonları ve diyaliz hastalarındaki infeksiyonlarda belirlenmiştir (23).

Sağlıklı bireylerin %10-35'i persistan taşıyıcıdır ve bir kökeni her zaman taşırlar. %20–75 intermitan taşıyıcı iken %5–50 oranında kişi neredeyse hiçbir zaman taşıyıcılık göstermez. Persistan taşıyıcılık çocuklarda erişkinlerden daha fazladır ve çoğu kişide 10–20 yaşlar arasında intermitan taşıyıcılığa dönüşür (23).

Nazal *S.aureus* taşıyıcılık prevalansı çalışılan popülasyona göre değişkenlik göstermekte olup, birçok faktör taşıyıcılığı etkilemektedir (Şekil7). Toplumda sağlıklı erişkinlerde nazal *S. aureus* taşıyıcılık oranı % 10-20 iken hastane personelinde bu oran %20.3-43.6'ya kadar çıkabilmektedir (23). Yurtdışında yapılan benzer çalışmalarda ise *S. aureus*'un nazal taşıyıcılık sıklığı İtalya'da Zanelli ve ark. (30) tarafından %30.5 olarak, daha geniş bir çalışmada Kluytmans ve ark. (31) tarafından normal populasyonda %19-55.1, hemodiyaliz hastalarında ise %30.1-84.4 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda yapılan diğer çalışmaların (Tablo 8) sonuçlarına oranla daha düşük düzeyde *S. aureus* taşıyıcılığı (%19.4) saptanmıştır.

Tablo 8. Nazal *S. aureus* taşıyıcılığı ile ilgili ülkemizde yapılmış çalışmalar

Araştırmacılar	Zaman	Çalışma Grubu	Stafilokok Taşıyıcılık Oranı	Taşıyıcılar İçinde MRSA Oranı	Taşıyıcılar İçinde MSSA Oranı
Yorgancıgil ve ark(32)	1999	Hastane personeli	20.3	30.5	69.5
Bal ve ark.(33)	1997	Cerrahi yoğun bakım ünitesi	43.6	56.3	43.7
Kadanali ve ark. (34)	2002	Hemodializ hastaları	27	9	91
Kiriş ve ark. (35)	1996	Sağlık personeli	38	21	79
Mert ve ark. (36)	1996	Sağlık personeli	33	9	91
Dündar ve ark.(37)	1994	Hastane personeli	41.04	3.64	96.36
Kaleli ve ark.(38)	1997	Hastane personeli	29.2	9	91
Er ve ark. (39)	1995	Hastane personeli	21	-	-
Bozkurt ve ark. (40)	2007	Hastane personeli	20.8	5.9	94.1
Çelik ve ark. (41)	2005	Sağlık Personeli	31.4	35.1	64.9
Ergün ve ark. (42)	2008	Sağlık Personeli	79.2	41.6	58.4
Naz ve ark. (43)	2006	Hastane Personeli	13.8	1.8	98.2

Diğer yandan nazal *S. aureus* taşıyıcılarındaki metisiline direnç oranları da oldukça farklılık göstermektedir. Bu çalışmada nazal *S. aureus* taşıyıcıları arasında MRSA oranı %2.9 olarak saptanmıştır. MRSA oranıyla ilgili, yurtiçi ve yurtdışı çalışmalar incelendiğinde bu oranın da çok değişken olduğu görülmektedir (Tablo 8). Burun MRSA taşıyıcılık oranını Eveillard ve ark. (44) Kuveyt'te %6.2, Cespedes ve ark. (45) Amerika Birleşik Devletlerinde %19.7, Scudeller ve ark. (46) İtalya'da %1.12 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamizda burun MRSA taşıyıcılık oranının %2.86 olarak saptanması cerrahi alan, kan dolaşımı ve kateter infeksiyonları başta olmak üzere hastane infeksiyonlarında önemli bir etken olan MRSA için burun taşıyıcılığının önemli bir risk faktörü olduğu göz önünde tutulursa çalışmamızdaki oran oldukça düşük saptanmıştır.

Hastanelerdeki ciddi stafilokok infeksiyonları için en riskli bölgeler yenidoğan servisleri, yoğun bakım üniteleri, ameliyathaneler ve kanser kemoterapi birimleridir. Epidemik *S. aureus* kökenlerinin bu birimlerde yoğun olarak bulunması ciddi infeksiyonlara yol açabilir (23). Çalışmamızda personelin görev yaptığı birimlere göre burunda *S.aureus* taşıyıcılığı farkı istatiksel olarak anlamlı olmasa da en yüksek oranda hemodiyaliz ünitesinde (%42.9) saptanmıştır. Bu oranın yüksekliğinin hasta temasının ve transferinin yoğunluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada *S. aureus* taşıyıcılığı sırasıyla acil serviste % 11.1, dahili servislerde % 21.7, yoğun bakım birimlerinde %21.4, cerrahi servislerde %18.2, mutfakta %13 ve laboratuarda %15.4 olarak saptanmıştır. Naz ve ark. (43)'nın yaptığı çalışmada *S. aureus* taşıyıcılığı servislerde %11.1, polikliniklerde %13.3, ameliyatanelerde %20.8, yoğun bakım ünitelerinde %6.2, laboratuarda %14.7 ve büroda %7.6 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda nazal *S. aureus* taşıyıcılık oranı hasta bakıcılarda % 29.3, mutfak çalışanlarında %12.5, doktorlarda %23.7, hemşirelerde %12.5, temizlik personelinde %31.2 ve laboratuar çalışanlarında %14.3 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışma sonuçlarıyla (37,47-50) uyumlu olarak *S. aureus* taşıcılığı en yüksek oranda hasta bakıcı ve temizlik personel grubunda saptanmıştır. Bu sonuç yorumlandığında, hastaya ve hasta atıklarına en fazla temas eden grubun bunlar olmasına bağlanmıştır. Benzer çalışmalarda alınan sonuçlar yöntem farklılıklarından dolayı değişiklik gösterebilmektedir. Ülkemizde çeşitli yörelerde bu konuda yapılan çalışmalarda Kiriş ve ark. (36)'ları Van'da sağlık personelinde nazal *S. aureus* taşıyıcılık oranını %38, Sancak ve ark. (47)'ları Ankara'da doktorlarda %33.3, hemşirelerde %25, toplamda ise %30.1 olarak saptamışlardır. Kocaeli' nde Mutlu ve ark. (48) hemodiyaliz ünitesi çalışanlarında %27'sinde taşıyıcılık tespit etmişlerdir. Demirci ve ark. (49) Isparta'da yaptıkları çalışmada 61 hemodializ hastasının %49.2'sinde, 27 personelin %26.2'sinde *S. aureus* kolonizasyonu tespit ederken; Kökoğlu ve ark. (50)'ları, Diyarbakır'da yaptıkları çalışmada taşıyıcılık oranlarını doktorlarda %28.9, hemşirelerde %31.2, yardımcı sağlık personelinde %39.5 ve kontrol grubunda da %26 olarak bildirmişlerdir. Görüldüğü gibi farklı merkezlerde ve farklı gruplarda yapılan prevalans çalışmalarında birbirinden çok farklı oranlar bildirilmiştir. Çalışmamızda meslek grupları ile *S. aureus* taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiki açıdan anlamlı olarak saptanmamıştır.

Hidron ve ark.'nın Georgia'da yaptıkları araştırmada ise hastaneye başvuru esnasında alınan nazal kültürlerde %16.4 MSSA, %7.3 oranında MRSA taşıyıcılığı saptanmıştır. Burada yüksek oranda MRSA taşıyıcılığı hasta populasyonunun demografik özellikleri, altta

yatan hastalık ve hastane ile ilişkilerinin fazlalığı ve %11 gibi yüksek oranda HIV(+)'liği ile açıklanmıştır (51). Çalışmamizda burun *S. aureus* kolanizasyonunu etkileyebilecek risk faktörlerinden son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı ve herhangi bir kronik hastalığa sahip olma varlığı arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. *S. aureus taşıyıcılığı* son altı ay içinde antibiyotik kullananlarda (%27.3) kullanmayanlara göre (%16.2) daha yüksek bulunurken, herhangi bir kronik hastalığa sahip olmayanlarda (%20.8) herhangi bir kronik hastalığa sahip olanlara (%4.8) göre daha yüksek olarak bulunmuştur.

Sigara kullanımının nazofaringeal florayı etkileyebildiği bilinmektedir. Sigara kullanımı ile *S. aureus* kolonizasyonunun ilişkisini inceleyen fazla sayıda yapılmış çalışma yoktur. Durmaz ve ark.(52)'nın sigara içmeyenler, içenler ve sigara fabrikasında çalışanlarda yaptıkları çalışmada kontrol grubunda nazal taşıyıcılık %30, sigara içenlerde %33, fabrika çalışanlarında ise %41 olarak bulunmuştur. Burunda 500 ve üzerinde cfu/ml üreme olması kolonizasyon olarak değerlendirildiğinde gruplar arasındaki farkın açıldığı, koloni sayısının içilen sigara sayısı ve yılı ile orantılı olarak arttığı gözlenmiştir (52). Çalışmamızda sigara içenlerde *S. aureus* kolonizasyonu (%13.6) içmeyenlere (%21.5) göre daha düşük düzeyde saptanmıştır. *S. aureus* kolanizasyonu ve sigara kullanımı arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

S. aureus taşıyıcılığında yaş ve cinsiyette de kolonizasyonu etkileyen bir faktördür. Lu ve ark.'nın (53) 1838 toplumdan gelen ve 393 sağlık bakımı ile ilişkisi olan hastada yürüttükleri nazal *S. aureus* ve MRSA kolonizasyon oranlarını ve risk faktörlerini araştırma amaçlı çalışmada yaşın 20'nin altında veya 70'in üzerinde olması *S. aureus* kolonizasyonu için anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Yine yakın zamanda geçirilen gastrointestinal hastalık ve hastane başvurusu da diğer risk faktörleri olarak bulunmuştur (53). Çalışmamızda *S.aureus* taşıcılığı erkeklerde (%21.1) kadınlara göre (%17.4) daha yüksek düzeyde saptanmıştır. Silva ve ark. (54) Brezilyada yaptıkları çalışmada 20-28 yaş grubunda *S. aureus* taşıyıcılığını anlamlı şekilde yüksek bulmuştur. Çalışmamızda yaş dağılımına bakıldığında *S. aureus* taşıyıcılığı en yüksek 28-33 yaş grubunda görülürken (%22.7) sırası ile 20-28 yaş grubunda %14.9, 33-44 yaş grubunda %19.6 ve >44 yaş grubunda %12.5 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda *S. aureus* taşıyıcılığı ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda personelin hastanedeki toplam çalışma süresine bakıldığında *S. aureus* taşıyıcılığı en yüksek 2-5 yıl aralığında (%32.1) saptandı. Sırası ile taşıyıcılık oranı 0-2 yıl

aralığında (%17.9), 5-15 yıl aralığında (%22.6) ve >15 ve üzeri yıl aralığında ise (%5) olarak belirlendi. Değerler arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bu çalışmada tüm *S. aureus* kökenlerinde disk diffüzyon yöntemi ve VITEK 2 (BİOMERİEUX-USA) cihazı ile çeşitli antimikrobiyallere karşı direnç durumları araştırıldı. VITEK 2 ile 35 kökenin tamamı (%100) teikoplanin, rifampisin, vancomisin, trimethoprim/sulfamethaxazole, siprofloksasin ve gentamisine duyarlı bulunurken 35 köken (%100) penisiline, 1 köken (%2.9) oksasiline, 4 köken (%11.4) eritromisine ve 3 kökende (%8.6) klindamisine dirençli bulundu. Disk difüzyon yöntemi ile ise 35 kökenin tamamı rifampisin, vancomisin, trimethoprim/sulfamethaxazole, siprofloksasin ve gentamisine duyarlı bulunurken, 9 köken (%26.71) teikoplanine, 4 kökende eritromisine karşı orta duyarlı bulundu. Ayrıca disk difüzyon metodu ile 35 kökenin (%100) tamamı penisiline, 1 köken (%2.9) oksasiline ve 3 kökende (%8.6) klindamisine karşı dirençli bulundu. Duyarlılık açısından iki metod arasında önemli bir farka rastlanmadı. Yukarıdaki antimikrobiyallerin haricinde yine VITEK cihazı ile 35 kökenin tamamı (%100) linezolid, fosfomisin, moksifloksasin, tigesilin ve fusidik asite duyarlı bulunurken, 2 kökende (%5.71) imipeneme ve 4 kökende (%11.4) de terasikline karşı direnç saptandı. Benzer çalışmalardan; Kiriş ve ark. (35)'ları MRSA kökenlerinde gentamisine %94.7, eritromisin ve klindamisine %89.5, vankomisine ise % 100 oranında duyarlı bildirilmiştir. Durmaz ve ark. (52) tarafından yapılan bir çalışmada eritromisine %71, klindamisine %54, gentamisine %52, %36 oranında da siprofloksasine duyarlılık rapor edilmiş, Demirci ve ark. (49)'nın yaptıkları bir başka çalışmada ise rifampisine %24.3, mupirosine %8.1 oranında direnç bildirilmiştir. Kökoğlu ve ark. (50)'larının çalışmalarında izole edilen 93 köken vankomisine %100, ofloksasine %75.8, rifampisine %69.2, gentamisine %64.8, sulbaktam-ampisiline %60.5, tetrasikline %56, eritromisine %52.7 ve klindamisine %21.9 oranında duyarlı olduğu bildirilmiştir.

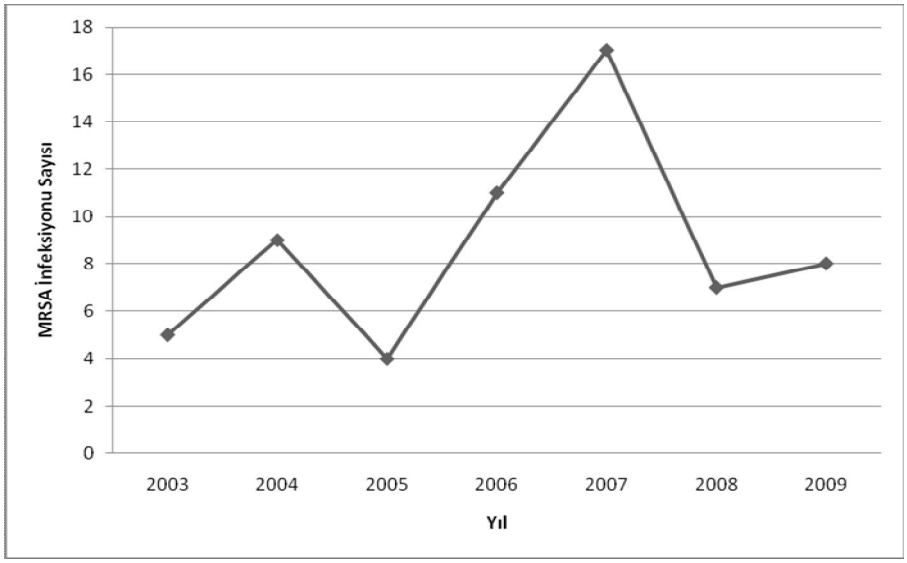
Dündar ve ark. (37) 1994'te hastanemizde hasta ve hastane personeli üzerinde yaptıkları çalışmada *S. aureus* taşıyıcılığı %33.1, izole edilen kökenler içerisinde ise metisilin direncini %2.6 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda taşıyıcılık %19.4 olarak daha düşük saptanırken, izole edilen kökenler içinde metisilin direnci %2.86 ile daha yüksek bulunmuştur. Dündar ve ark.(37)'larının yaptığı çalışmada taşıyıcılık doktorlarda %37.8, hemşirelerde %43.8 ve personelde %51.2 olarak saptanırken çalışmamızda taşıyıcılık doktorlarda %23.7, hemşirelerde %12.5 ve temizlik personelinde %31.2 olarak saptanmıştır. Her iki çalışmada da taşıcılık oranı en yüksek temizlik personelinde saptanmıştır (Tablo 9).

Bu sonuç hastaya ve hasta atıklarına en fazla temas eden grubun temizlik personeli olmasına bağlanabilir.

Tablo 9. Hastanemizde yapılan iki çalışmada elde edilen sonuçların karşılaştırılması

	1994	2010
S. aureus kolanizasyonu	%33.1	%19.4
MRSA oranı	%2.6	%2.86
Kolonize doktor oranı	%37.8	%23.7
Kolonize hemşire oranı	%43.8	%12.5
Kolonize personel oranı	%51.2	%31.2

Hastanemizde MRSA'ya bağlı hastene infeksiyonu sayısı (Şekil 10) ülkemizdeki diğer hastane infeksiyonu oranlarına göre daha düşük seyretmektedir (55).



Şekil 7. Hastanemizde son 6 yıl içerisinde gözlenen MRSA infeksiyonu sayısının yıllara göre değişimi

Elde edilen sonuçlara göre hastane infeksiyonlarında MRSA'ya bağlı olanların sayısının düşük olmasını hastanemizdeki MRSA kolanizasyonun düşük olmasına bağlanabilir.

Hastanelerde MRSA ile mücadelede infeksiyonların önlenmesi kadar kolonizasyonun önlenmesi de önem taşır. MRSA kontrol programları kolonizasyonun

önlenmesi ve etkenin hastalar arası taşınmasının engellenmesine odaklanmaktadır. Böyle bir program el yıkama, izolasyon önlemlerinin uygulanması, iletişim, taşıyıcıların tedavisi, eğitim, sürveyans, kontrollü antibiyotik kullanımı gibi temel öğeler üzerinde yapılandırılmalıdır (23).

MRSA ile kolonize kişilere antibiyotik tedavisi uygulanması ile kaynağın küçültülmesi mümkündür. Ancak dekolonizasyon tedavisi rutin olarak önerilmemektedir. Sağlık çalışanları için salgın ile ilişkisi olduğunun gösterildiği durumlarda veya tedavi gerektiren bir MRSA infeksiyonu varlığında antibiyotik tedavisi uygulanmalı ve iş kısıtlaması açısından değerlendirilmelidir. Hastalar için dekolonizasyon tedavisinin gerekliliğine, salgınla ilişkisi ve klinik durumu göz önüne alınarak karar verilmelidir. Hastaların HICPAC (Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee) önerilerine uygun olarak gerekiyorsa izolasyonu mikroorganizmanın yayılmasının önlenmesinde faydalı olacaktır (23).

Yirmi birinci yüzyılın başında stafilokoklarda antibiyotik direnci yaygındır ve yeni klinik alanlara yayılım gösteriyor gibi durmaktadır. Sağlık hizmeti sunulan ortamlarda MRSA'nın kontrol altına alınması konusunda ilerlemeler kaydedilmişse de toplumda TK-MRSA bulaşmasını önleme potansiyeli halen sınırlıdır ve sadece yüksek riskli gruplarda hedeflenebilir. Chambers (56) tarafından tanımlanan ve gelecek on yıl içinde toplumdaki MRSA prevalansının %25'e ulaşacağı ve bu oranın hastanelerde üç katına çıkacağı şeklindeki senaryoyu önlemek için daha fazla çaba gerektiği açıktır (56).

SONUÇ

Hastanemizde MRSA'ya bağlı infeksiyon sayısı ülkemizdeki diğer benzer kuruluşlarla karşılaştırıldığında daha düşük düzeydedir. Bu duruma pararel olarak hastanemizde, hastane infeksiyonları için riskli bölgelerde çalışan personelde de MRSA taşıyıcılık oranı düşük bulunmuştur. Hastanemizde 16 yıl öncesine nazaran *S. aureus* kolonizasyonunda önemli derecede bir değişiklik saptanmamıştır.

Hastanemizde edinilen MSSA'larda penisilin dışında klindamisin, eritromisin ve tetrasikline direnç saptanırken izole edilen tek MRSA kökeninde penisilin dışında metisilin ve imipeneme direnç saptandı. İzole edilen tüm S. aurues kökenleri gentamisin, moksifloksasin, linezolid, teikoplanin, vankomisin, fosfomisin, fusidic asit, tigesilin, siprofloksasin, rifampicin ve trimethoprim/sulfamethoxazole %100 duyarlı bulundu. Hastanemizde gelişen nozokomial stafilokokal infeksiyonların ampirik tedavisinde bu direnç oranları göz önüne alınabilir.

ÖZET

Bu çalışmada, hastane infeksiyonu etkenleri arasında en sık ikinci etken olan *Staphylococcus aureus*'un hastanemiz personelindeki nazal kolonizasyon oranları ile metisilin ve diğer bazı antimikrobiyallere karşı duyarlılıklarının araştırılması amaçlandı. Trakya Üniversitesi Sağlık, Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde çalışan 180 personelin (hemşire, doktor, hastabakıcı, temizlik personeli, laboratuar teknisyeni, mutfak çalışanı) burun ön deliklerinden beyin-kalp infüzyon besiyeri ile ıslatılmış eküvyon kullanılarak sürüntüler alındı. %5 koyun kanlı agar plaklarına tek koloni ekimi yapıldı. Örnekler 37°C 'de 24 saat inkübe edildi. Bu sürenin sonunda stafilokok kolonisine benzeyen koloniler gram boyası ile boyandı. Gram pozitif kok morfolojisi gösteren kolonilere katalaz, koagulaz, oksidaz ve DNAase testleri uygulandı. Sonuçlar VITEK 2 (BİOMERİEUX - USA) cihazıyla da doğrulandı. Tüm *Staphylococcus aureus* izolatlarının oksasilin duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ve cihazı ile araştırıldı. İncelenen 180 kişinin 35'inde (%19.44) *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı saptanmış olup 180 örnekten yalnızca birinden metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) (%0.56) izole edildi. 34 kişi (%97.14) metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) taşıyıcısı olarak saptandı. İzole edilen *Staphylococcus aureus* kökenlerinde, siprofloksasin, moksifloksasin, fosfomisin, tigesilin, gentamisin, linezolid, teikoplanin, vankomisin, fusidik asit, rifampisine ve trimethoprim/sulfamethoxazole direnç saptanmadı ancak penisiline (%100), oksasiline (%2.9), imipeneme (%5.71), eritromisine (%11.4), tetrasikline (%11.4) ve klindamisine (%8.6) direnç varlığı belirlendi. Hastanemizde MRSA'ya bağlı infeksiyon sayısı ülkemizdeki diğer benzer kuruluşlarla karşılaştırıldığında daha düşük düzeydedir. Bu duruma pararel olarak hastanemizde, hastane infeksiyonları için

riskli bölgelerde çalışan personelde de MRSA taşıyıcılık oranı düşük bulunmuştur. Hastanemizde 16 yıl öncesine nazaran *S. aureus* kolonizasyonunda önemli derecede bir değişiklik saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Nazal kolonizasyon, *Staphylococcus aureus*, Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, direnç

PREVALENCE FOR METHICILLINE REZISTANCE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* HEALTH CARE WORKERS AT TRAKYA UNIVERSITY HOSPITAL

SUMMARY

In this study, *Staphylococcus aureus* which is the second cause of nosocomial infections were investigated for nasal carriage rates in our hospital staff and antimicrobial susceptibilities for meticillin and other several antibiotics were studied. From 180 personels (nurses, doctors, nurse aides, laboratory technians, cleaner staffs, kitchen workers) working in Trakya University hospital, nose front cavity swab samples were taken using cotton swabs soaked brain heart broth. Single colony inoculation were performed on 5% sheep blood agar. The samples were incubated at 37^{o}C for 24 hours. After this time of incubation, the colonies which were like staphylococci colonies were stained by Gram staining. Catalase, coagulase, oksidase and DNAse tests were performed on strains which showed Gram positive coccus morphology. *Staphylococcus aureus* strains were determined and straightened with VITEK 2 (BİOMERİEUX- USA) system. Antimicrobial susceptibilities of all *Staphylococcus aureus* strains were evaluated by disc diffusion method and VITEK 2 (BİOMERİEUX- USA) system for oxacillin and several other antibiotics. Thirty-five of the 180 subjects (19.4%) were found to be *Staphylococcus aureus* carriers and from 180 nasal swabs collected, only one methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates (0.56%) were identified. Thirty-four person (97.14%) were nasal carriers for methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA). No antibacterial resistance was found against moxifloxacin, vancomycin, ciprofloxacin,

fosfomicin, tigecillin, gentamicin, linezolid, teicoplanin, fusidic acid, rifampicin ve trimethoprim/sulfamethoxazole in isolated strains of *Staphylococcus aureus* but resistance rates against were penicillin (100%), oxacillin (2.9%), imipenem (5.71%), erythromicin (11.4), tetracycline (11.4%), clindamycin (8.6%). The number of MRSA depends infections in our hospital compared with other similar institutions in our country ramains low. As paralel to this situation in our hospital nosocomial infections in personel working in hazardous areas for MRSA carriage rate is lower. *S aureus* colonized in our hospital than 16 years ago are no significant changes.

Key words: Nasal colonization. *Staphylococcus aureus*, Methicillin resistance *Staphylococcus aureus*, resistance.

KAYNAKLAR

1. Çetinkaya Y, Ünal S. Stafilokok nazal taşıyıcılık: Önemi ve Tedavisi. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1999;3:22-32.

2. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, et al: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13(1):50-5.

3. Boyce JM. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: A continuing infection control challenge. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13(1):45-9.

4. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A: The economic impact of Staphylococcus aureus infection in New York City hospitals. Emerg Infect Dis 1999; 5(1):9-17.

5. Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med 1998;339(8):520-32.

6. Akgün Y, Kiremitçi A, Durmaz G. Hastanede yatan hastalarda Staphylococcus aureus nazal taşıyıcılığı: Tek günlük prevalans çalışması. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004:26(2):77-82.

7. Ünal S. MRSA problemi. ANKEM Derg 2009;23(Ek 2):1-12.

8. Bozkaya E. Tıbbi mikrobiyoloji 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005. s.1-10.

9. Jawest E, Melnick JL, Adelberg EA. Tıbbi Mikrobiyoloji. Akman M, Gülmezoğlu E (Editörler). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları;2007. s.277-84.

10. Devren A. Çeşitli ürünlerden izole edilen Staphylococcus aureus 'un gelişim üzerine pH, NaCl ve Potasyum Sorbat'ın etkisi (tez). Ankara: Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü;2004.

11. Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST. Bergey's manual of determinative bacreriology. In: Hensly W (Ed.). Characteristics differentiating the species and subspecies of the genus Staphylococcus. 9th ed. Baltimore: Williams& Wilkins; 1994. p.544-51.

12. Cengiz AT. Staphylococcus. Ustaçelebi S(editor). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Sti; 1999. s.339-48.

13. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC JR. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th ed. Lippincott; 2006. p.623-71.

14. Tünger A. Staphylococcus aureus: mikrobiyoloji, patogenez ve epidemiyoloji. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (ed). Önemli ve sorunlu gram-pozitif bakteri infeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Kitapevi; 2004. s.9-22.

15. Adesiyun AA, Shehu LM. Detection of Staphylocoagulase using plasmas from varius animals. Vet Microbiol 1985;10:387-92.

16. Goldstein J, Roberts JW. Microtube coagulase test for detection of coagulase-positive Staphylococci. J Clin Microbiol *1982;*15(5):848-51.

17. Kutlu S. *S. aureus* suşlarında metisilin direnci ve e-test ile vankomisin MIC değerlerinin araştırılması (uzmanlık tezi). İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi ;2006.

18. Bilgehan H. Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. İzmir: Barış yayınları Fakülteler Kitabevi; 2000. s.189-207.

19. Rische H, Meyer W, Tschape, Voight W, ziomek D, Hummel R. The taxonomy of Staphylococcus aureus. Contrib Microbial Immunol 1973;1:24-9.

20. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (Çeviri: A. Başustaoğlu). Klinik Mikrobiyoloji (cilt 1). Ankara: Atlas Kitapçılık; 2009. s.390-411.

21. Çetin ET, Anğ Ö. Staphylococci resistant to meticillin. Br Med J 1962;2:51.

22. Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü. Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2005.

23. Öncül A. Toplumda ve hastanede edinilmiş nazal Stafilokok taşıyıcılığında risk faktörleri ve direnç durumlarının karşılaştırılması (tez). İstanbul: Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi ;2006.

24. Dündar V. Metisiline Dirençli Stafilokok İnfeksiyonları. Klimik Dergisi Cilt 13, özel Sayı 2000;26-7.

25. Arda M ve ark. Özel Mikrobiyoloji, Epidemiyoloji, Bakteriyoloji ve Mikotik Enfeksiyonlar. Ankara: Medisan Yayın Serisi, 1997:115-40.

26. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of Staphylococcus aureus. Clin Microbiol Rev 2000;13:16-34.

27. Haznederoğlu, T.15 Mayıs 2010, Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA): korunma ve kontrol.
URL 1. www.gata.edu.tr/infkom/MRSA.pdf

28. Karna G, Öncel S. Sağlık personeli ve el yıkama uygulamaları. Hastane infeksiyonları dergisi 1997;1:57-60.

29. Bilgehan H. Klinik mikrobiyolojik tanı. İzmir: Fakülteler Kitabevi, 2004. s.495-506.

30. Zanelli G, Sansoni A, Zanchi A, Cresti S, Pollini S, Rossolini GM, Cellesi C. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in the community a survey from central Italy. Epidemiol Infect 2002;129:417-20.

31. Kluytmans J, van Belkum A,Verburgh H: Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev 1997;10:505-20.

32. Yorgancıgil B, Demirci M. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane personelinde *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı. İnfeksiyon Dergisi. 1999;13 (2):195-8.

33. Bal Ç, Aydın MD, Anğ Ö. Tıp personelinde nazal stafilokok kolonizasyonu. İnfeksiyon Dergisi 1997;11:237-42.

34. Kadanalı A, Altoprak Ü, Pirimoğlu S. Hemodiyaliz hastalarında nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı ve suşların antibiotik duyarlılığı. Ankem Derg 2002;16 (4):470-3.

35. Kiriş M ve ark. Sağlık personelinde nazal *Staphylococcus aereus* taşıyıcılığı ve izole edilen suşların antibiyotik duyarlılığı. Ankem Derg 1996;10:135.

36. Mert A, Köksal F, Ayar E. Cerrahpaşa kliniklerinde *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılık oranı ve antibiotik duyarlılığı. Ankem Derg 1996;10:380-4.

37. Dündar V, Akata F, Uzun C, ark. Trakya Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde burun taşıyıcılarından izole edilen *Staphylococcus aereus* suşlarında oksasilin direnci. Klinik Derg 1994; 7:159-62.

38. Kaleli İ, Özen N, Yalçın AN, Aksit F. Hastane personelinde burunda *Staphylococcus aureus* taşıcılığıunın saptanması. İnfeksiyon Derg 1997;11:243.

39. Er H, Anbarcı F, Coşkun A, Türker M. İzmir Atatürk Devlet Hastanesi'nde enfeksiyon kaynaklarının ve hastane personelinde taşıyıcılık oranlarının araştırılması. Enfeksiyon Derg 1995; 9:383-5.

40. Bozkurt H, Bayram Y,Güdücüoğlu H, Berktaş M. Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi personelinde nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı ile metisiline direnç oranlarının araştırılması. Van Tıp Derg 2007;52-6.

41. Çelik İ, Cihangiroğlu M, Sevim E, Çabalak M, Akbulut A. Sağlık çalışanlarının burunlarından izole edilen koagülaz pozitif ve negatif stafilokoklarda metisilin Direnci ve slime Pozitifliği. Fırat Tıp Derg 2005;10(3):123-6.

42. Ergün F, Oldacay M. Sağlık çalışanlarının burun kültürlerinden izole edilen stafilokoklarda metisilin direnci ve slime yapımı pozitifliği. İnfeksiyon Derg (Turkish Journal of Infection) 2008;22(3):165-8.

43. Naz H, Çevik F, Aykın N. Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi personelinde burunda *Staphlococcus aureus* taşıyıcılığı. ANKEM Derg 2006; 20(3):141-4.

44. Eveillard M, Martin Y, Hidri N, Boussougant Y, Joly-Guillou ML. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospital employees: prevalence, duration, and transmission to households. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:114–20.

45. Cespedes C, Miller M, Quagliarello B, Vavagiakis P, Klein RS, Lowy FD. Differences between *Staphylococcus aureus* isolates from medical and nonmedical hospital personnel. J Clin Microbiol 2002;40:2594–7.

46. Scudeller L et al. MRSA carriage: the relationship between community and healthcare setting. J Hosp Infect 2000;46:222–9.

47. Sancak B, Günalp A. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Üniteleri'nde çevre ve sağlık personelinde metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* taraması. Mikrobiyol Bült 2001;35:192-7.

48. Mutlu B, Tensel Ö, Bayramgürler D, Coşkunkan F, Vahapoğlu H. Hemodiyaliz ünitesi hastaları ve personelinde burunda *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu araştırılması. VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Bildiri No: 0-28, Antalya, 6-10 Ekim 1997.

49. Demirci M, Yorgancıgil B, Demir İ, Arda M. Hemodiyaliz hastaları ve personelinde *Staphylococcus aureus* burun kolonizasyonu. VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Bildiri No: 0-4, Antalya, 6-10 Ekim 1997.

50. Kökoğlu Ö, Geyik M, Ayaz C, Uçmak H, Hoşoğlu S. Dicle Üniversitesi çalışanları ve diyaliz hastalarında *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı ve antibiyotik duyarlılığının araştırılması. İnfeksiyon Derg 2003;17:443-6.

51. Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, Terrel BJ. Risk factors for colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: Emergence of community-associated MRSA nasal carriage. Clin Infect Dis 2005;41:159-66.

52. Durmaz R, Tekerekoğlu MS, Kalcioğlu T, Özturan O. Nasal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among smokers and cigarette factory workers. New Microbiol 2001;24(2):143-7.

53. Lu PL, Chin LC, Peng CF, Chiang YH, Chen TP, Ma L, Siu LK. Risk factors and molecular analysis of community methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage. J Clin Microbiol 2005; 43(1):132-9.

54. Silva ECBF et al. Prevalence and risk factors for *Staphylococcus aureus* in health care workers at a university hospital of Recife-PE. BJID 2008;12.

55. Müezzinoğlu A. Sağlık bakanlığı hastane infeksiyonlarının kontrolü çalışmaları. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı 2009.

56. Chambers HF. The changing epidemiology of Staphylococcus aureus ?. Emerg Infect Dis 2001;7:178–82.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. *S. aureus* tanımlanması için laboratuar algoritması **16**

Şekil 2. Koyun kanlı agarda üremiş S. aureus kolonileri **25**

Şekil 3. Pozitif koagulaz testi **25**

Şekil 4. Pozitif DNAaz testi **25**

Şekil 5. S. aureus ekilmiş mueller-hinton agarda oksasilin diski **27**

Şekil 6. S. aureus ekilmiş mueller-hinton agarda diğer antibiyotik diskleri **27**

Şekil 7. Hastanemizde son 6 yıl içerisinde gözlenen MRSA infeksiyonu sayısının yıllara göre değişimi **38**

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Edirne'de doğdum. Orta öğrenimimi Edirne İlhami Ertem Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2004 yılında Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde lisans eğitimime başladım. 2008 yılında biyolog ünvanı alarak mezun oldum. Aynı yıl içerisinde Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilimdalı'nda Prof. Dr. Hamdi Murat Tuğrul danışmanlığında yüksek lisans eğitimime başladım. Halen yüksek lisans eğitimimi sürdürmekteyim.

EKLER

Ek 1

ANKET FORMU

KİŞİ NO:	
Cinsiyet	O Kadın O Erkek
Yaş	O 20-28 O 28-33 O 33-44 O >44
Sektör	O Acil Servis O H.diyaliz O Yoğun B. O Cerrahi S. O Mutfak
Meslek	O Doktor O Hemşire O Hasta B. O TemizlikP. O Mutfak P. O Laboratuar P.
Toplam Çalışma Süresi	O 0-2 O 2-5 O 5-15 O >15
Sigara Kullanımı	O Evet O Hayır
Kronik Hastalık	O Evet O Hayır
Antibiyotik K.	O Evet O Hayır
Üreme	O Evet O Hayır
Test	O *DNase* ( ) O Katalaz ( ) O Koagulaz ( )
Metisilin direnci	O R O S

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı "Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Sağlık Çalışanlarında Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) Taşıyıcılık Oranlarının Belirlenmesi'dir.

Bu araştırmanın amacı, hastanemiz sağlık çalışanlarının burunlarından soyutlanan Staphylococcus aureus ve Staphylococcus aureus' un sahip olduğu metisilin direncinin meslek grupları ve servisler gibi risk faktörleri ile olan ilişkisinin araştırılması'dır. Bu araştırmada size herhangi bir tedavi uygulanmayacak olup, burnunuzdan steril beyin-kalp infüzyon buyonuna batırılmış steril pamuklu çubuklarla örnek alınıp, %5 koyun kanlı agara ekilerek 35° C'de 24 saat inkübe edilecektir. Bu kültürlerde üreme olan bakteriler çalışmaya alınacak, koloni morfolojisi ve Gram boyama ile stafilokok olarak tanımlanan bakterilere katalaz ,tüpte koagülaz ve DNAase testleri yapılacaktır. Testlerin pozitif olması sonucunda tür adı Staphylococcus aureus olarak konacak, metisilin (oksasilin) direnci CLSI önerilerine göre disk diffüzyon yöntemi kullanılarak saptanacaktır. İzole edilecek kökenlerin 0.5 Mc Farland bulanıklık standardına uygun olarak (108bakteri/mL) steril serum fizyolojik içinde çözeltileri hazırlanacak, bu çözeltiler %4 NaCl içeren Mueller-Hinton (Oxoid) besiyerlerine ekilecektir. 1 µg oksasilin (Oxoid) diski konularak 35 °C'de 24 saat inkübe edilecektir.11 mm'nin altında zon çapı saptanan kökenler dirençli olarak kabul edilecek, istatistiksel analiz için ki kare testi ile lineer regresyon analizi kullanılacaktır. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre 5 dakika olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 180'dir. Bu araştırma ile ilgili olarak araştırıcının önerilerine ve örnek alma prosedürüne uyma sizin sorumluluklarınızdır. Bu araştırma sizin için her hangi bir risk içermezken, araştırmanın sizin için beklenen bir yararı da yoktur. Bu araştırmada uygulanabilecek, ancak şimdilik uygulanmayacak olan herhangi bir alternatif tedavi ya da işlemler de bulunmamaktadır. Ancak araştırma sırasında elde edilecek olan bakteriler ilerideki dönemlerde yapılması düşünülen moleküler çalışmalar için stoklanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05324716970 no.lu telefondan Prof.Dr.H.Murat Tuğrul 'a başvurabilirsiniz. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmektedir. Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan prosedürün gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya araştırmanın etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi

makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında,bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının
Adı-Soyadı: Aşkın TEKİN
Görevi: Yüksek Lisans Öğrencisi
Adresi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü
Tel.-Faks: 02842357641-1625 Cep Tel: 05397498594
Tarih ve İmza:

Ek 3

ETİK KURUL ONAY FORMU

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 013**	**Tarih: 04.11.2009**
	Prof. Dr. Murat TUĞRUL'un sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Aşkın TEKİN'in tez çalışmasının klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, başvuru formundaki ikincil amaç bölümünün (C.2.2) çıkarılması ve aynı materyallerle yeni bir çalışma yapılacaksa yeniden başvuru dosyası ve bilgilendirilmiş olur formu hazırlanması koşuluyla gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına; araştırmaya ilişkin giderlerin Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından karşılanması ve TÜBAP onay yazısının Etik Kurulumuza gönderilmesinden sonra çalışmanın başlatılmasına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ	
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ	Farmakoloji	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☑	E ☐	H ☑	E ☑	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA	Deontoloji	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☑	E ☐	H ☑	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Gökhun İnan YÜCEL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Özel Ekol Hastanesi	E ☑	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ	İç Hastalıkları Nefroloji Uzm.	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☑	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Çağatay Yalçın AYDINER	Çocuk Cerrahisi	Edirne Devlet Hastanesi	E ☑	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Uzm. Dr. Emine ÖZÇELİK	Biyokimya	Edirne Devlet Hastanesi	E ☐	K ☑	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Ecz. Tuğçe KARAKUŞ	Eczacılık	Serbest Eczacı	E ☐	K ☑	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Nurettin AYDOĞDU	Fizyoloji	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☑	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN	Biyoistatistik	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☑	E ☐	H ☑	E ☑	H ☐	
Av. Gülden ATİLLA ÖZTÜRK	Hukuk	Trakya Üniversitesi Rektörlüğü	E ☐	K ☑	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Mimar Özcan TOPSEL	Mimar	Serbest Mimar	E ☑	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma